UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 82

Contribution à l'étude ultrastructurale de la Cellule acineuse du Pancréas humain normal et pathologique

Travail de la Clinique du Professeur GADRAT

Travail du Laboratoire de Microscopie électronique de la Faculté de Médecine (Professeur Ch. BIMES)

Travail du Laboratoire d'Optique électronique du C.N.R.S. (Professeur G. DUPOUY)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Septembre 1963

PAR

Robert FEDOU

Interne des Hôpitaux
Assistant d'Embryologie
à la Faculté de Médecine de Toulouse

MEMBRES DU JURY..

MM. GADRAT, *Président.*
BROUSSY
LAPORTE (J.) } *Assesseurs*
RIBET
LE TALLEC, *Suppléant*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE V^ve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE
1963

Contribution à l'étude ultrastructurale de la Cellule acineuse du Pancréas humain normal et pathologique

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . .. MM. Lazorthes.
1er ASSESSEUR ..... Blanc.
2e ASSESSEUR..... Sorel.
DOYENS HONORAIRES..... Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale..... MM. Mériel,
Clinique médicale..... Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie. . . .. Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . .. Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie ..... Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques..... Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . .. Morel.
Clinique des Maladies des voies urinaires ..... Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . .. Sorel (R.).
Clinique médicale de la Première enfance..... Bardier.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . .. Géraud.
Clinique obstétricale..... Guilhem (P.).
Clinique odonto-stomatologique. . ..... Cadenat (H.).
Clinique ophtalmologique .... Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxil'o-faciale ..... Calvet.
Rhumatologie. . . .. Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres. . ..... Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale . . .. Pontonnier.
Anatomie. . ..... Lazorthes.
Anatomie appliquée..... Poulhès.
Anatomie pathologique ..... Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale..... Andrieu.
Chimie biologique ..... Valdiguié (P.).
Electro-Radiologie. . ..... Marquès.
Embryologie . . .. Broussy.
Histologie. . ..... Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie . . .. Darnaud.
Médecine légale et du Travail Planques.
Médecine sociale ..... Bounhoure.
Parasitologie . . .. Bouisset.
Pathologie chirurgicale ..... Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale..... Sendrail.
Physico-Chimie . . .. Auvergnat.
Physiologie . . .. Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . ..... Baisset.
Physique biologique et médicale. . ..... Bugnard.
Propédeutique médicale..... Laporte (J.).
Thérapeutique . . .. Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée.. MM. Coulouma.
Bactériologie. . ..... Mme Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale..... MM. Douste-Blazy.
Histologie et Embryologie.... Planel.
Ophtalmologie. . ..... Déodati.
Parasitologie. . ..... Ruffié (J.).
Physiologie . . .. Montastruc.
Physique médicale..... Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie. . ..... MM. Bastide.
Anatomie pathologique..... Bouissou.
Anesthésiologie . . .. Lareng.
Carcinologie. . ..... Estrade.
Chirurgie générale..... Gédéon.
Electro-Radiologie. . ..... Pons.
Hématologie. . ..... Ducos.
Histologie et Embryologie.... Guilhem (A.).
Médecine générale..... Monnier.
Oto-Rhino-Laryngologie. . ... Claux.
Pathologie expérimentale.... Gleizes.
Physiologie. . ..... Bessou.
Physique médicale..... Commanay.

AGREGES

Médecine générale..... MM. Ribaut.
— ..... Calazel.
— ..... Rascol.
— ..... Le Tallec.
— ..... Ribet.
Chirurgie générale..... Enjalbert.
— ..... Ficat.
— ..... Pasquié.
— ..... Souquet.
— ..... Safrazin.
— ..... Gaubert.
Dermatologie - Syphiligraphie Dupré.
Hydrologie. . ..... Denard.
Médecine légale..... Grèzes-Rueff.
Neurochirurgie. . ..... Espagno (J.).
Neurologie et Psychiatrie.... Gayral.
Obstétrique . . .. Espagno (Guy).
Ophtalmologie. . ..... Bec.
Pneumo-Phtisiologie. . ..... Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie. . ..... MM. Thomas.
Pathologie chirurgicale ..... Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie..... Mme Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle. MM. Bourbon.
Chimie pharmaceutique..... Blanc.
Matière médicale..... Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie . . .. Caujolle.
Pharmacie galénique ..... Stanislas.
Zoologie. . ..... Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . ..... M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mme Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . ..... MM. Breuillaud.
Sciences physiques ..... Pitet.
Toxicologie. . ..... Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal..... MM. Roche.
Secrétaire. . ..... Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 82

Contribution à l'étude ultrastructurale de la Cellule acineuse du Pancréas humain normal et pathologique

Travail de la Clinique du Professeur GADRAT

Travail du Laboratoire de Microscopie électronique de la Faculté de Médecine (Professeur Ch. BIMES)

Travail du Laboratoire d'Optique électronique du C.N.R.S. (Professeur G. DUPOUY)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Septembre 1963

PAR

Robert FEDOU

Interne des Hôpitaux
Assistant d'Embryologie
à la Faculté de Médecine de Toulouse

MEMBRES DU JURY..

MM. GADRAT, *Président.*
BROUSSY
LAPORTE (J.) } *Assesseurs*
RIBET
LE TALLEC, *Suppléant*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE V^ve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE
1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Pour tout ce que je leur dois de tendresse et d'affection.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pouvoir se prévaloir de votre enseignement est un honneur qui m'a été accordé.

Vous m'avez maintes fois, de surcroît, témoigné votre bienveillance, et enfin confié un travail dont je mesure la richesse.

Il m'est d'autant plus difficile de vous présenter cette étude qui n'aurait pas mérité d'imperfection.

Je vous demande de la considérer comme le témoignage de ma profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur J. BROUSSY
Professeur d'Embryologie générale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'avez accueilli avec beaucoup d'amitié dans votre Laboratoire.

Vous avez inculqué patiemment les premiers rudiments au morphologiste novice que j'étais.

Je vous prie de croire à mon respectueux attachement.

Monsieur le Professeur J. LAPORTE
Professeur de Propédeutique médicale

Votre intérêt attentif a toujours été pour moi le soutien le plus constant.

L'affection et la reconnaissance que je vous dois viennent autant de votre enseignement médical que du témoignage que vous donnez de la vertu des valeurs morales.

Je vous prie d'accepter la dédicace de cette thèse.

Monsieur le Professeur A. RIBET
Professeur agrégé de Médecine générale

C'était un privilège plein de richesses que de pouvoir travailler à vos côtés.

Vous m'avez, en outre, prouvé, maintes fois, votre amitié.

C'est pour moi une position très délicate que de vous dédier cette œuvre qui est aussi la vôtre.

Monsieur le Professeur Y. LE TALLEC
Professeur agrégé de Médecine générale

Vous m'avez appris l'essentiel de mon savoir médical durant vos conférences préparatoires à l'Externat et à l'Internat.

Vous m'avez consenti, de plus, un bienveillant intérêt, et il m'est agréable de vous assurer ainsi de mon attachement et de ma reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT

ET D'INTERNAT

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

L'étude que nous présentons n'a pu être réalisée sans le concours et l'aide bienveillante de cliniciens et de biologistes.

C'est pourquoi, nous ne saurions entamer cette thèse sans remercier les Professeurs de Clinique chirurgicale de la Faculté de Médecine de Toulouse

Monsieur le Professeur FABRE

Monsieur le Professeur GRIMOUD

ainsi que leurs élèves, Monsieur le Professeur POUILHÈS en particulier, les Docteurs LAPEYRÈRE. CAZAL-GAMELSY et J. ESCAT, à qui nous devons toutes nos biopsies chirurgicales.

Monsieur le Professeur DELAUDE a mis à notre disposition son animalerie pour notre étude expérimentale. C'est une dette de plus que nous devons à sa bienveillance.

Nous remercions aussi le Docteur G. MOREAU qui a réalisé l'étude anatomo-pathologique des tissus utilisés et qui nous a ainsi apporté les critères sans lesquels nous n'aurions rien pu avancer.

Nous avons commencé nos travaux au Laboratoire d'Optique électronique du C.N.R.S. de

Monsieur le Professeur G. DUPOUY

Membre de l'Institut
Directeur général honoraire du C.N.R.S.
Directeur du Laboratoire national d'Optique électronique du C.N.R.S.
Doyen honoraire de la Faculté des Sciences de Toulouse
Commandeur de la Légion d'Honneur

Nous le remercions pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son Laboratoire, ayant ainsi permis notre initiation à l'optique électronique et l'élaboration de ce travail.

Nous remercions également les techniciens du Laboratoire d'Optique électronique de Rangueil, et plus particulièrement M. L. Durrieu et M^me^ J. Quercy qui par son travail discrètement efficace et souriant nous a apporté une aide précieuse.

M. D. Courrech, qui met ses talents de dessinateur au profit de la technique photographique, nous a été d'un secours très appréciable ; qu'il accepte nos remerciements.

Nous avons poursuivi cette étude au Laboratoire de Microscopie électronique de la Faculté de Médecine de Toulouse.

C'est pourquoi je remercie

Monsieur le Professeur C. BIMES

Professeur d'Histologie
Directeur du Laboratoire de Microscopie électronique de la Faculté de Médecine

qui a permis la réalisation définitive de cette thèse, puisque nous avons eu le privilège d'avoir, immédiatement et en toute liberté, la possibilité d'user de sa remarquable installation.

De même, nous ne saurions trop dire notre gratitude au

Docteur J. IZARD
Chef de Travaux à la Faculté de Médecine

Il nous avait consenti la faveur de son amitié. Sa générosité et son goût dévorant de la précision dans la Recherche nous ont été les appuis les plus secourables. Son enseignement s'est étendu de la manœuvre technique la plus minutieuse à la conception la plus rigoureuse de l'esprit scientifique. Sans sa part personnelle, cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Qu'il accepte sans réserve notre très amicale admiration.

Nous remercions de même M^lle^ M. F. Renaud et M. J. C. Cayrac qui ont apporté le secours de leur dévouement à la partie technique de cette étude. Leur aide nous a été tellement précieuse que nous les assurons de notre sincère gratitude.

PLAN

I. Introduction générale.

II. Matériel et technique.

III. Cellule acineuse du pancréas humain normal.

Observations ultrastructurales.

— Cellule acineuse humaine.
— Données comparatives de l'expérimentation animale.

Discussion.

— Aspects morphologiques du cycle sécrétoire.
— Unité physiologique de l'acinus.

IV. Cellules acineuses du pancréas humain pathologique.

Comparaison avec certaines lésions provoquées expérimentalement chez l'Animal.

Données anatomo-cliniques.

Observations ultrastructurales.

— Pancréatites humaines.
— Pancréatites expérimentales.

Discussion.

— Comparaison avec les lésions observées en microscopie optique.

— Comparaison entre les lésions constatées au cours des pancréatites humaines et celles découvertes lors des pancréatites expérimentales chez l'Animal.

— Apport de l'étude ultrastructurale aux conceptions physio-pathologiques des pancréatites.

V. Conclusions.

VI. Bibliographie.

VII. Iconographie.

INTRODUCTION

Le pancréas occupe une place privilégiée dans les études cytologiques ultrastructurales.

La faveur dont il jouit nous semble devoir être rattachée à plusieurs causes :

— la relative uniformité structurale, dont il tire d'ailleurs son nom ;

— son abord facile chez les animaux de laboratoire ;

— mais surtout la remarquable organisation de la cellule exocrine.

En effet, la cellule acineuse représente le type le plus favorable à l'analyse de la morphologie et du mécanisme sécrétoire, comme le souligne SJÖSTRAND :

— d'une part, elle est orientée morphologiquement et physiologiquement de la base à son sommet apical ;

— d'autre part, elle élabore un produit de sécrétion morphologiquement bien défini et simple : le grain de zymogène.

Elle tire cette organisation structurale simple de sa

fonction très spécialisée, et le contraste en est grand avec l'organisation complexe de la cellule hépatique, par exemple, complexité due à la multiplicité de ses possibilités fonctionnelles.

Toutefois nous devons préciser, dès l'abord, que si ces arguments ont été certainement déterminants pour la plupart des auteurs qui ont utilisé la cellule acineuse du pancréas en vue de l'étude des phénomènes de sécrétion ou des problèmes de cytologie générale, ils n'ont pas guidé notre choix.

Appartenant à une école de Clinique médicale générale, nous avons, sur les conseils de nos maîtres, envisagé le pancréas en tant qu'organe fonctionnel, vivant, susceptible d'être le siège de lésions pathologiques.

Notre optique est donc différente, et l'étude cytologique ultrastructurale n'est pour nous qu'un moyen de recherche qui ne saurait nous satisfaire que s'il pouvait faire progresser les connaissances physiologiques ou pathologiques de l'organe.

Ceci explique :

1° Le choix du tissu pancréatique *humain* ;

2° L'étude du pancréas dans quelques cas de la pathologie *humaine*.

C'est pourquoi, après avoir examiné l'ultrastructure de la cellule acineuse du pancréas humain normal et avoir comparé nos résultats avec ceux déjà décrits chez l'animal (Palade, 1956 ; Sjöstrand, 1954 ; Ekholm et collaborateurs, 1962) et chez l'homme (Ekholm et Edlund, 1959), nous avons entrepris l'étude des prélèvements pancréatiques de certains malades du Service de M. le Professeur Gadrat ayant subi une intervention chirurgicale.

Pour essayer de connaître le déterminisme physio-

pathologique des cas cliniques que nous connaissions, nous avons jugé utile de pratiquer une expérimentation animale et de provoquer des pancréatites de double origine :

— mécanique,

— métabolique,

dans le but de préciser la part qui revient à l'un et l'autre mécanisme en pathologie humaine.

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Les prélèvements étudiés portent à la fois sur l'Homme et sur l'Animal.

1° Sur l'homme

Tous les prélèvements ont été pratiqués lors d'interventions chirurgicales.

Les interventions ont été conduites sous anesthésies générales pratiquées au Nesdonal.

Les prélèvements ont été recueillis par biopsie directe sur le pancréas au bistouri à lame, ou à l'aiguille de Vim-Silvermann. Ces prélèvements n'ont entraîné aucune complication. Ce qui est conforme à l'expérience d'autres auteurs (Cote et collaborateurs, 1959).

Les biopsies ayant apporté le tissu pancréatique normal de référence ont été pratiquées chez les malades porteurs d'affections extrapancréatiques :

— lors d'une splénectomie pour maladie de Minkowski-Chauffard,

— lors d'évidements de l'hypochondre gauche pour néoplasmes gastriques.

Il va sans dire que des prélèvements ont été effectués, en même temps, pour contrôle histologique, et que nous n'avons travaillé sur ces tissus qu'après certitude de leur structure strictement normale.

Nous n'avons utilisé aucun prélèvement nécropsique.

Les prélèvements effectués chez les malades porteurs de pancréatites, l'ont été dans les mêmes conditions opératoires.

2° Sur l'animal

De même le prélèvement portant sur le pancréas d'un chien qui avait au préalable subi une ligature du canal de Wirsung.

Les prélèvements effectués sur les Cobayes l'ont été sur des animaux vivants qui avaient subi une commotion cérébrale consécutive à une contusion nuchale.

Protocoles

I. Ligature du canal de Wirsung chez un chien (le seul parmi nos trois animaux d'expérience qui ait présenté des lésions de pancréatite chronique).

— La ligature du canal de Wirsung a été pratiquée sous anesthésie générale au Nesdonal. Bonnes suites opératoires.

— Un mois après, prélèvement biopsique lors d'une réintervention.

II. Intoxication à la DL-Ethionine chez le Cobaye :

— Injections intrapéritonéales de DL-Ethionine : 0,7 milligramme par gramme de poids corporel, dissoute dans du sérum physiologique.

— Deux injections à vingt-quatre heures d'intervalle.

— Prélèvements vingt-quatre heures après la dernière injection.

Techniques

Fixation.

Les prélèvements effectués ont tous été fixés immé-

diatement (une minute plus tard) dans du tétroxyde d'Osmium de 1 p. 100 à 2 p. 100.

Le tampon de cette solution a été, selon les cas :

— soit du tampon de Palade (PALADE, 1952) ;

— soit du tampon de Millonig (MILLONIG, 1962).

La durée de fixation a toujours été d'une heure.

Déshydratation.

Dans les alcools de concentration croissante jusqu'à l'alcool absolu.

Inclusion.

— Soit dans le méthacrylate de butyle (NEWMAN et collaborateurs, 1949) ;

— Soit dans l'Epon (LUFT, 1961).

Coupe.

Nous avons utilisé l'ultramicrotome de Porter-Blum à couteaux de verre.

« *Coloration* ».

Les coupes, montées sur treillis, ont été « colorées » :

— soit à l'acétate d'Uranyle ;

— soit au Plomb selon méthode de Karnovski (KARNOVSKI, 1961).

Examen.

L'examen des coupes a été effectué :

— soit au microscope R C A E M U. 2C du Laboratoire d'Optique électronique du C.N.R.S. de Rangueil (Professeur G. DUPOUY) ;

— soit au microscope HITACHI Hu 11 de la Faculté de Médecine de Toulouse (Professeur Ch. BIMES).

CELLULE ACINEUSE DU PANCRÉAS HUMAIN NORMAL

Introduction

Pour entreprendre l'étude ultrastructurale de la cellule acineuse du pancréas humain normal, nous avons eu à combattre des scrupules et des difficultés de prélèvements.

Nous avons toutefois profité de l'accessibilité du pancréas lors d'interventions chirurgicales abdominales :

— soit qu'il ait été aisément accessible (queue de pancréas flottante dans l'épiploon pancréatico-splénique au cours d'une splénectomie),

— soit que son ablation ait été nécessaire (lors d'évidements de l'hypochondre gauche au cours d'interventions de Garlok pour cancers gastriques au début).

Ce sont ces difficultés de prélèvement qui nous ont empêché d'avoir un nombre plus élevé de fragments à étudier.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons retenu que ceux qui avaient, en microscopie optique, une structure normale.

OBSERVATIONS ULTRASTRUCTURALES

Bien que nous ayons limité notre sujet à l'étude de la cellule acineuse, il nous paraît nécessaire d'essayer de la replacer, pour une meilleure compréhension, dans son contexte topographique et, par là même, de faire un bref rappel architectural du pancréas exocrine.

A l'état adulte, la portion exocrine du pancréas a la disposition d'une glande en grappe, tubo-acineuse du type séreux.

Les *acini*, plus ou moins hémisphériques, sont séparés par de minces cloisons conjonctives, puis groupés en *lobules* assez lâchement unis par du tissu conjonctif, et finalement en *lobes*.

Les acini sont constitués par une seule couche de cellules pyramidales qui reposent sur une *membrane basale* qui les entoure de toutes parts.

Cette membrane, dont l'épaisseur varie de 400 à 800 Å, de densité faible, est toujours individualisable. Continue, elle passe en pont au niveau des espaces intercellulaires, et nous a paru se continuer sans solution de continuité avec les canaux intercalaires, voies excrétrices de l'acinus qu'elle circonscrit. (Fig. 2)

Entourées de cette membrane basale, sont situées les *cellules acineuses*, pyramidales à noyau nucléolé central, possédant une base dense, basophile et un sommet qui renferme des granulations protéiques réfringentes, les grains de zymogène.

La *lumière de l'acinus* correspond au pôle apical de ces cellules. Elle est en général très étroite, parfois remplie d'un matériel de sécrétion homogène, réfringent, ayant les caractères de colorabilité des grains de zymogène.

Dans cette lumière font saillie des cellules petites

et claires, les *cellules centro-acineuses* qui représentent le premier élément des voies excrétrices.

Leur noyau, étendu, le plus souvent nucléolé, est en général central ; leur hyaloplasme est clair, pauvre en organites : mitochondries petites, ergastoplasme peu développé ; mais il faut toutefois noter la présence d'une fine structure fibrillaire, marginale et parallèle aux bords de la cellule.

La zone golgienne est peu étalée, surtout vacuolaire.

Enfin leur membrane plasmique est beaucoup plus sinueuse que celle des cellules acineuses.

A cette cellule font suite les voies excrétrices de l'acinus : *canaux intercalaires* et *interlobulaires*. (Fig. 2)

Leur constitution cellulaire est à peu près comparable à celle des cellules centro-acineuses, seul le pôle apical semble comporter moins de microvillosités, mais de véritables boursoufflures (des « blebs »), formations faisant hernie dans la lumière.

Ces canaux sont entièrement gainés d'une membrane basale qui nous semble se continuer sans solution de continuité avec celle de l'acinus.

Ils cheminent dans les *espaces interacineux*. Ceux-ci sont composés d'éléments du tissu conjonctif, éléments de soutien et de nutrition.

On y trouve en effet des *fibroblastes*, cellules allongées, rameuses, étoilées, qui poussent de longs et fins prolongements dans l'espace interacineux, prolongements dont la nature collagène a pu être établie.

Leur noyau, ovalaire, est entouré d'un cytoplasme richement vacuolisé contenant en son sein des particules très osmiophiles, comparables aux grains de Palade, agrégées en petits amas sans rapport apparent avec les vacuoles cytoplasmiques.

A côté de ces éléments de soutien, l'espace interacineux contient des *vaisseaux.*

Capillaires, quelquefois en rapport étroit avec la membrane basale de l'acinus voisin, formés de cellules endothéliales reposant elles-mêmes sur une membrane basale.

Leur noyau fait hernie dans la lumière capillaire, il est entouré d'un cytoplasme contenant des mitochondries ,des agrégats de ribosomes et de nombreuses vésicules de pinocytose.

Les *artérioles* se différencient des capillaires par la couche musculaire lisse qui dédouble le revêtement endothélial.

Enfin, dans les espaces interacineux se trouvent :

— les *nerfs,* surtout formés de fibres amyéliniques qui cheminent souvent dans le voisinage des artérioles.

Plus rarement, on peut observer des éléments sympathiques et surtout parasympathiques.

LA CELLULE ACINEUSE

Tous ces détails architecturaux ayant été rappelés, les rapports topographiques étant connus, nous allons aborder l'essentiel de notre étude et la cellule essentielle de l'organe :

« La cellule acineuse ».

Introduction

La cellule acineuse est la cellule la plus répandue au sein du tissu pancréatique. (Fig. 1)

Elle lui confère son aspect relativement homogène sur les coupes histologiques.

Cellule à fonction exocrine, elle est orientée morphologiquement, et cette orientation morphologique n'est que le témoignage de sa fonction sécrétoire et excrétoire univoque très spécialisée : le grain de zymogène.

Nous allons étudier analytiquement tous les composants de la cellule acineuse. Nous essaierons ensuite de dégager quelles incidences physiologiques peuvent être tirées des aspects morphologiques.

Étude ultrastructurale

1. *Le noyau*

A l'heure actuelle l'étude, en microscopie électronique, du noyau et du nucléole d'une cellule ne peut être solidement établie que sur des bases cytochimiques telles qu'elles ont été précisées en particulier à l'Institut de Recherches sur le Cancer de Villejuif (Leduc et collaborateurs, 1963 ; Marinozzi, 1962 ; Izard et Bernhard, 1962 ; Izard et Barre, 1962). Nous ne pouvons en faire ici qu'une description purement morphologique.

Le noyau de la cellule acineuse est régulièrement arrondi ou ovalaire.

Situé au niveau de la partie basale, sa surface, sur les coupes qui nous paraissent le plus équatoriales, occupe environ le quart ou le tiers de la cellule.

Il est nucléolé de façon quasi constante, mais son réseau nucléolaire est moyennement développé.

La chromatine nucléaire s'amasse en mottes qui circonscrivent le nucléole d'une part, s'appuient sur la membrane nucléaire d'autre part.

La substance interchromatinienne ainsi disposée entre les mottes périphériques, et la chromatine associée au nucléole, semble se prolonger par les pores du noyau.

Le noyau, en effet, est limité par une double membrane périnucléaire qui circonscrit l'espace périnucléaire. La membrane nucléaire interne est lisse, la membrane nucléaire externe est recouverte de grains de Palade. La réunion, par endroits, des deux membranes, interne et externe, limite les pores nucléaires.

Dans certains cas, le noyau peut émettre un pro-

longement dont la base, juxtanucléaire, s'étrangle progressivement. Il semble que ces prolongements finissent par se détacher du noyau et on peut les retrouver dans le cytoplasme.

2. *Le cytoplasme*

Le cytoplasme de la cellule acineuse est particulièrement riche en éléments, et tout spécialement en ergastoplasme.

La cellule acineuse tire vraisemblablement cette richesse en ergastoplasme de son extrême potentialité de synthèse protéique.

De même, et nous verrons que cette constatation en est presque le corollaire, nous devons noter l'existence d'une zone golgienne très développée.

Mais la caractéristique principale du cytoplasme est la présence de son produit de sécrétion spécifique : le grain de zymogène, dont on peut d'ailleurs préciser à peu près tous les stades de formation.

C'est l'étude analytique des différents éléments du cytoplasme qui nous a permis d'évoquer les différents stades de la révolution cyclique fonctionnelle de la cellule.

a) *L'ergastoplasme.*

Une des caractéristiques de la cellule acineuse, nous l'avons vu, est son extrême richesse en ergastoplasme.

Cet ergastoplasme, riche réseau de fins canalicules qui sillonnent la substance fondamentale en tous sens, se manifeste sur les coupes sous la forme de lamelles ou de vésicules bordées sur leur face externe par les ribosomes.

La distribution de l'esgastoplasme est généralement hétérogène dans la cellule : lamellaire à la base et vési-

culaire à l'apex. Ainsi, à la structure organisée et parallèle des doubles membranes de la base cellulaire, fait suite une distribution plus désordonnée d'éléments vésiculeux et ovalaires au sommet.

Le contenu de ces sacs ou citernes ergastoplasmiques est, en règle, optiquement vide.

Aux abords de la zone de Golgi, on peut préciser l'existence d'éléments vésiculeux transitionnels présentant une double structure (fig. 1) :

— lisse (dépourvue de ribosomes) en regard des éléments golgiens ;

— parsemée de grains de Palade au niveau de l'hémicirconférence opposée.

Ce sont là les seuls éléments ergastoplasmiques hétérogènes car, par ailleurs, l'ergastoplasme ne manifeste aucun rapport de continuité avec les autres éléments cellulaires, et les citernes ergastoplasmiques paraissent parfaitement closes.

b) *L'appareil de Golgi.*

L'appareil de Golgi présente une position juxtanucléaire vers le pôle apical de la cellule.

En fait, il n'est pas rare de constater que la zone golgienne est très étalée, et étendue, dans une même cellule, sur plusieurs aires, qui (artificiellement peut-être sur les coupes) semblent n'avoir pas de rapport de continuité entre elles.

Les trois éléments de Dalton la composent :

— Les lamelles, les vacuoles, les microvésicules (ou microgranules) :

— Les lamelles, sans grains de Palade, lisses, sinueuses et allongées parallèlement les unes aux autres, laissent apparaître une lumière étroite qui paraît vide de substance ;

— En général, aux extrémités du système lamellaire plus ou moins feuilleté, on peut noter l'existence de vacuoles qui affectent parfois une allure piriforme, l'apex étant tourné vers le système lamellaire et la base arrondie, vers l'extérieur ;

— Les microvésicules, plus petites, assez régulièrement arrondies, entourent la partie moyenne du feuilletage lamellaire. Certaines paraissent denses, emplies d'un matériel très osmiophile : ce sont alors des microgranules.

c) *Les grains de zymogène* (fig. 1 et 3).

Produit d'élaboration, unique en apparence, de la cellule acineuse, le grain de zymogène se caractérise :

— par sa forme régulièrement arrondie ou ovalaire ;

— par l'existence d'une seule membrane propre qui le circonscrit ;

— par son homogénéité de constitution ;

— par son osmiophilie très notable.

La répartition des grains de zymogène dans la cellule est évidemment fonction du cycle sécrétoire ; nous y reviendrons dans la discussion. Leur concentration est toutefois habituellement sensiblement plus dense à l'apex qu'à la base.

Au niveau du sommet de la cellule, le grain de zymogène décharge sa substance dans la lumière de l'acinus.

Il ne nous a pas paru que le grain de zymogène passe en entier dans la lumière de l'acinus, mais plutôt qu'il déverse directement sa substance dans la lumière. A ce niveau il y aurait donc fusion entre la membrane du grain de zymogène et la membrane plasmique apicale, puis ouverture du grain et extravasation. La présence

de grains de zymogène au milieu de la lumière de l'acinus ne nous paraît devoir être considérée que comme un artéfact de coupe.

Par ailleurs, les grains de zymogène peuvent aussi se déverser indirectement, par l'intermédiaire d'un grain susjacent, lui-même en rapport de continuité avec la lumière acineuse. Dans ce cas il existe une fusion des membranes des deux grains de zymogène, et l'écoulement est ainsi continu entre le grain de zymogène sous-jacent, son homologue en contact avec la lumière, et cette dernière. Il nous a été permis d'observer de pareilles images moniliformes englobant trois et même exceptionnellement quatre grains de zymogène.

Mais à côté du grain de zymogène mûr, le plus couramment rencontré, il faut insister sur deux formations qui semblent mériter une étude commune.

1) La présence d'amas de densité plus faible, de structure homogène, mais de taille modérée et de conformation plus irrégulière, moins harmonieusement arrondie, qui se situent à l'entour de la zone golgienne.

Ces figures semblent devoir être rattachées, comme il a été dit chez l'animal, à des amas de substance prozymogène.

2) Nous avons constaté d'autre part, surtout chez les animaux d'expérimentation, mais aussi chez l'homme, la présence de figures qui semblent faire le lien entre les amas de substance prozymogène et le grain de zymogène arrivé à maturité.

Il s'agit, en l'occurence, de grains régulièrement arrondis, de taille comparable à celle d'un grain de zymogène mûr, mais possédant seulement en son centre une osmiophilie, partant une densité, comparable.

Ces éléments, qui se présentent donc sous la forme d'une cocarde sombre en son centre, nous paraissent devoir être interprétés comme des grains de zymogène

en voie de maturation, la maturation étant primitivement centrale et s'étalant de façon centrifuge.

d) *Les mitochondries* (fig. 1 et 3).

Les mitonchondries de la cellule acineuse du pancréas ne nous ont pas semblé offrir de particularité essentielle par rapport à celles rencontrées dans les autres cellules.

Leur allure générale est soit arrondie, soit allongée, mais tous les termes de passage peuvent se voir : piriformes, en massue, en haltères, etc.

Entourée d'une double membrane, la matrice mitochondriale est sillonnée de crêtes de disposition relativement parallèle. L'interstice compris entre les deux membranes formant la crête paraît moins dense que le contenu mitochondrial — ou matrice mitochondriale.

A l'intérieur des mitochondries se trouvent des corpuscules arrondis très denses — les granules intramitochondriaux — dont le diamètre peut atteindre 500 Å, irrégulièrement répartis, dont le nombre varie selon les incidences de coupe, trois à quatre en moyenne.

De plus, il nous semble digne d'intérêt de souligner la présence de solutions de continuité au niveau des membranes mitochondriales externes. La membrane semble s'interrompre soit brutalement, soit au niveau d'une petite hernie ; la mitochondrie paraît éclater et pouvoir prendre contact à ce niveau avec les ribosomes qui sertissent les citernes ergastoplasmiques avoisinantes.

On ne peut absolument pas affirmer que cet aspect, bien que fréquemment rencontré, ne soit dû à un artifice de coupe.

e) *Autres corpuscules.*

Les corpuscules denses (fig. 1). — Arrondis ou irréguliers, de taille variable, pouvant se situer à proxi-

mité de la zone golgienne et prêtant alors à confusion avec les amas de substance prozymogène, entourés d'une membrane unique, ces corpuscules denses semblent pouvoir correspondre à plusieurs sortes d'organites.

Certains hétérogènes, et renfermant des éléments granulaires encore plus denses, peuvent être rapprochés des lysosomes ; mais, en l'absence d'étude cytochimique (mise en évidence de la phosphomono-estérase acide), on ne peut affirmer cette identité.

Les inclusions lipidiques (fig. 1). — De taille variable, souvent comparable à celle des grains de zymogène, mais pouvant atteindre un ou plusieurs microns. De forme vaguement circulaire, mais possédant de nombreuses irrégularités de surface.

Les inclusions lipidiques sont surtout remarquables par leur osmiophilie très marquée et par leur hétérogénéité. Il est rare, en effet, que leur densité soit partout égale, en règle, l'inclusion est criblée de vacuoles très claires, gouttelettes optiquement vides.

f) *Le hyaloplasme.*

Entre les différents constituants que nous venons de décrire, l'aspect amorphe du cytoplasme, dans lequel aucun organite n'est actuellement individualisable, correspond au hyaloplasme.

3. *La membrane plasmique*

La cellule acineuse est tout entière enclose dans une membrane plasmique. Cette membrane possède en moyenne 70 à 80 Å d'épaisseur.

Sur nos documents, étant donné les moyens de fixation utilisés, elle paraît unique.

Intimement contiguë au cytoplasme de la cellule,

elle présente peu d'irrégularités, du moins au niveau des faces latérales.

La partie basale, par contre, est, en général, plus tourmentée, et une certaine solution de continuité peut se voir, à ce niveau, entre la membrane plasmique et la membrane basale qui possède un trajet plus régulier.

Au niveau de la zone apicale, sur les faces latérales, il n'est pas rare de trouver, sous certaines incidences, une densification et un épaississement de la membrane plasmique qui, unie à son homologue de la cellule voisine, forme de véritables « barres terminales », ou desmosomes, plus osmiophiles.

Enfin, au pôle apical, la membrane plasmique décrit de nombreuses microvillosités en forme de digitations, dont la longueur moyenne est à l'entour de 0.4 µ et l'épaisseur de 0,07 à 0,08 µ.

Nos études ne nous ont pas permis de préciser l'architecture interne de ces microvillosités.

Telle est la description habituelle d'une cellule acineuse banale et de ses principaux constituants.

Tous ces éléments se retrouvent systématiquement et leurs caractères distinctifs ne sauraient pratiquement jamais prêter à confusion.

Toutefois, lorsque nous examinons des fragments de tissu pancréatique à faible grossissement, nous sommes frappé par l'hétérogénéité des plages cellulaires acineuses.

Si l'identification des cellules acineuses ne pose pas de problème, il existe cependant entre les cellules des différences morphologiques tellement sensibles que nous avons été amené à distinguer dans l'aspect de ces cellule trois types nettement définis.

Il va sans dire qu'il s'agit toujours de cellules acineuses, la présence de grains de zymogène en témoignerait, s'il était besoin.

Mais cette cellule présente une plasticité telle dans l'aspect ou les rapports réciproques de ses constituants, qu'il nous a paru licite d'identifier trois aspects schématiquement distincts.

Ces trois types correspondent, nous semble-t-il, à trois moments du cycle sécrétoire de la cellule. Il est bien évident que des termes de passage sont couramment observés entre ces trois aspects qui jalonnent la vie cyclique de la cellule.

Il nous a paru de même souhaitable d'avoir toujours présente à l'esprit cette dynamique, cette vie cellulaire, dont les images ultrastructurales ne peuvent nous donner qu'un instantané.

Cellule du premier type
(Fig. 4, 5 et 8)

Ce type correspond à l'aspect morphologique le plus proche de celui qui a été choisi comme type de description au début du chapitre.

Il est toutefois nécessaire de signaler à ce sujet que l'ergastoplasme peut être entièrement vacuolaire, même à la base.

Le contenu de l'ergastoplasme apparaît clair, et le contraste avec le hyaloplasme dense est semblable à celui rencontré dans la cellule du troisième type.

Les grains de zymogène sont également répartis au sein de tout le corps cellulaire ou marquent quelquefois une certaine électivité pour la zone apicale.

C'est dans ce type de cellule ou dans le troisième type que se rencontre ce que nous avons décrit comme pouvant être des grains de zymogène immatures.

Cellule du deuxième type
(Fig. 4, 5, 6 et 8)

Cette cellule, dont le noyau, le nucléole, la membrane plasmique ne nous paraissent pas différents de la cellule acineuse déjà décrite, et qui peut être considérée comme une cellule « en état d'équilibre », est caractérisée par un ergastoplasme entièrement vacuolaire.

Cet ergastoplasme est formé, en effet, de vacuoles régulièrement arrondies, séparées les unes des autres par un hyaloplasme particulièrement abondant.

Autre caractéristique, le peu de contraste entre le contenu des citernes ergastoplasmiques et le hyaloplasme environnant.

D'autre part, les mitochondries nous ont semblé, avec une particulière fréquence, être très allongées, sous forme de chondriocontes ou en massue.

L'aspect allongé des mitochondries ne pourrait être le témoin que d'une incidence différente de coupe, mais la particulière fréquence de la forme allongée dans ce type de cellule nous paraît devoir être retenue.

Enfin, les grains de zymogène sont à peu près tous rassemblés au niveau de l'apex de la cellule, et ce n'est pas là l'aspect le moins caractéristique de cette cellule que son orientation très évidente.

Le contraste est grand, en effet, entre le pôle basal, libre de grains de zymogène et contenant presque exclusivement des mitochondries plus ou moins allongées, et le pôle apical riche en grains de zymogène offrant des images d'excrétions fréquentes.

En conclusion, cette cellule tire son individualité :

— de son ergastoplasme uniquement vacuolaire,

— de la faible densité et de la grande surface de son hyaloplasme.

— de son orientation marquée par l'opposition de distribution des mitochondries et des grains de zymogène, apicale pour ceux-ci, basale pour celles-là.

Cellule du troisième type
(Fig. 6, 7 et 8)

L'aspect de cette coupe cellulaire se différencie lui aussi essentiellement par son ergastoplasme et son hyaloplasme.

L'ergastoplasme tout d'abord, car c'est lui qui impose son originalité à l'aspect de la cellule.

Il s'agit d'un ergastoplasme particulièrement abondant, tourbillonnant, lamellaire, envahissant la quasi-totalité du cytoplasme cellulaire.

Le contenu de ces citernes ergastoplasmiques est très clair, et s'oppose de ce fait à un hyaloplasme fortement contrasté, très osmiophile.

Les mitochondries, arrondies ou ovalaires, sont peu nombreuses, également réparties dans toute la surface de la coupe cellulaire, de même que les grains de zymogène qui sont particulièrement peu nombreux.

Toujours dans le but de préciser les problèmes dynamiques de la cellule acineuse, nous avons étudié le pancréas de Cobaye stimulé par des injections de « Pancreozymin Boots ».

Étude expérimentale

Nous avons donc injecté à une série de dix cobayes une unité de l'ancréozymine intracardiaque (dose qui

correspond à équivalence de poids à celle injectée par voie intraveineuse chez l'Homme, lors de la recherche de l'activité lipasique maximale).

Nous avons pratiqué des prélèvements sériés dans le temps, de cinq minutes en cinq minutes, jusqu'à une heure après l'injection.

Nous avons vu, trente et trente-cinq minutes après l'injection intracardiaque, un tissu pancréatique d'aspect entièrement homogène fait de champs cellulaires correspondant à des éléments du deuxième type.

Les acini offrent l'aspect d'une image en cible, possédant une lumière remplie de substance zymogène, les grains de zymogène cellulaires tous groupés en couronne au niveau du pôle apical, alors qu'on peut noter l'absence quasi totale de matériel de sécrétion au niveau du pôle basal des cellules

A l'inverse, après quarante-cinq minutes en moyenne, on constate la réapparition de cellules du troisième, puis du premier type : modification qui coïncide avec la diminution du calibre des lumières acineuses.

Discussion

1° La description analytique que nous avons faite des différentes organites de la cellule acineuse nous paraît conforme à celles déjà effectuées par de nombreux auteurs.

Nous n'apportons rien de particulier par rapport à ce qui a déjà été dit au sujet de l'Animal (Palade, 1955 ; Sjöstrand, 1954) ou chez l'Homme (Ekholm et Edlund, 1959).

2° Mais la description de cellules de types différents dans un même acinus nous paraît mériter plus ample discussion.

— En premier lieu, il nous semble nécessaire de faire remarquer que les variations décrites, de champs cellulaires en champs cellulaires, qui ont servi de base à nos descriptions, l'ont été à partir de fragments inclus dans le méthacrylate de butyle.

Des modifications semblables, mais beaucoup moins évidentes, ont été relevées dans les tissus inclus à l'Epon, mais nous devons avouer que, seul, le méthacrylate nous a permis une différenciation aussi nette.

La difficulté d'obtention de grands champs cellulaires sur les coupes à l'Epon est peut-être une des causes de cette lacune.

— En second lieu, les différences morphologiques portant essentiellement sur les modifications de l'ergastoplasme (vacuolaires ou lamellaires) et du hyaloplasme, la question pouvait se poser de savoir si nous ne différenciions pas arbitrairement ces différents types de cellules.

Nous avons vu que l'ergastoplasme de la cellule acineuse avait une tendance lamellaire à sa base, vacuolaire à son sommet : c'est une opinion classiquement admise.

Etant donné la minceur que doit avoir une coupe pour être lisible en microscopie électronique (moins de 1 000 Å), il était nécessaire de savoir si les différents types individualisés ne correspondaient pas à différents niveaux de coupe : certaines uniquement dans la région basale des cellules, d'autres uniquement dans la région apicale.

Pour éviter cette critique, et pour être sûr de l'orientation de la coupe, nous n'avons retenu dans notre étude que les cellules dont la coupe examinée intéressait à la fois la base (caractérisée par son rapport de contiguïté avec l'espace interacineux) et le sommet (caractérisé par la lumière de l'acinus). Nous nous sommes, de plus, parmi ces coupes, limité à celles qui comprenaient un

fragment nucléaire, pour éliminer les coupes uniquement tangentielles.

Ce critère nous paraît satisfaisant, car d'un espace interacineux à la lumière de l'acinus, la coupe cellulaire nous paraît devoir toujours intéresser un fragment cellulaire dans son entier, et non pas un fragment soit uniquement apical, soit uniquement basal (ce qui expliquerait l'homogénéité de distribution de l'ergatoplasme : soit uniquement lamellaire — base —, soit uniquement vacuolaire — apex).

Ces réserves et ces précisions étant faites, il nous apparaît donc que la cellule acineuse peut se présenter sous trois visages fondamentalement différents.

Le problème s'est posé alors d'attacher une signification particulière à ces types différents d'une même cellule.

La notion d'instantané, qui doit toujours être présente à l'esprit dans la considération d'une coupe tissulaire, nous a amené à penser qu'il s'agissait vraisemblablement de variations morphologiques en rapport avec la dynamique fonctionnelle cyclique de la cellule acineuse.

Cette hypothèse soulevée, sommes-nous à même d'identifier chacun des types morphologiques à un stade fonctionnel déterminé ?

Notre opinion est que :

— le premier type correspond au stade de la cellule en pleine charge ;
— le second type au stade excrétoire ;
— le troisième type au stade présécrétoire.

Cette opinion est basée :

— sur des faits de cytologie générale d'une part,
— sur l'expérimentation animale d'autre part.

A. *Arguments de cytologie générale*

Avant d'envisager la morphologie de la cellule exocrine en fonction, il nous semble nécessaire de faire un bref rappel des notions habituellement admises concernant le mode d'élaboration du produit de sécrétion : le grain de zymogène.

Il semble que le point de départ dans l'édification des protéines cellulaires soit les ribosomes ou grains de Palade.

Ceux-ci, touchés par un « A.R.N. messager » mandé par le noyau et grâce à une molécule d'« A.R.N. transporteur », sont capables d'accomplir l'ordre nucléaire et de synthétiser les protéines spécifiques de la cellule (Stöcker et collaborateurs, 1961).

Il existerait alors un passage de ces protéines à l'intérieur des canalicules ergastoplasmiques, et là s'accomplirait un long cheminement qui amènerait le produit de sécrétion au niveau de la zone golgienne.

L'appareil de Golgi est en rapport de continuité avec l'ergastoplasme (présence de vésicules mixtes rugueuses et lisses à l'entour de la zone golgienne (fig. 1). A son niveau, les produits de sécrétion qui ont cheminé dans l'ergastoplasme subiraient une concentration vraisemblablement par déshydratation (Caro, 1961 ; Warshawsky et collaborateurs, 1963 ; Hirsch, 1961).

Après le cheminement dans l'appareil de Golgi, dès que cette concentration, par dessiccation, est suffisante, le produit de sécrétion devient visible.

Il apparaît alors sous forme de substance prozymogène, puis de grains de zymogène immatures qui donnent enfin naissance aux grains de zymogène mûrs, prêts à l'exérétion.

Il existerait donc, après l'élaboration protidique au niveau des ribosomes, un long cheminement tunnellaire

ergastoplasmique, puis golgien ; et si le grain de zymogène n'est perceptible qu'après le passage dans l'appareil de Golgi, ce ne serait que grâce au degré de concentration suffisante qui ne le rend qu'à ce moment-là visible. (Expériences à l'H³ leucine de Palade et Caro, 1962.)

Le problème de la sécrétion étant ainsi conçu, essayons de connaître les arguments morphologiques qui sont susceptibles de nous orienter dans la connaissance du stade fonctionnel de la cellule envisagée.

En d'autres termes, quelles sont les variations morphologiques liées à la fonction des différents constituants de la cellule acineuse ?

L'abondance de l'ergastoplasme témoigne d'une importante activité fonctionnelle sécrétoire.

Différents exemples nous en sont donnés dans tout le règne animal :

— Apparition de larges vésicules ergastoplasmiques lors de la sécrétion de l'ascaridine (inclusion protéique) dans les spermatocytes d'Ascaris (Favard, 1958).

— Lors du développement des cnidoblastes chez l'Hydre, apparition d'un abondant ergastoplasme organisé, aussi important que dans les cellules à métabolisme protéique le plus intense (Slautterback et Fawcett, 1959).

— Apparition de quantités importantes de vésicules ergastoplasmiques dans le foie au cours de la réalimentation succédant au jeûne prolongé (Bernhard et collaborateurs, 1952 ; Fawcett, 1955 ; Bernhard et Rouiller, 1956 ; Rouiller, 1957) ou lors de la régénération suivant une hépatectomie partielle (Bernhard et Rouiller, 1956).

Dans tous ces cas, la reprise de l'activité sécrétoire est immédiatement en rapport avec la richesse ergastoplasmique.

D'ailleurs, Slautterback et Fawcett expriment l'avis que, dans les cellules adultes, l'ergastoplasme à prédominence membranaire a une activité protéique en rapport avec les processus sécrétoires.

A l'opposé, on peut signaler :

— La fragmentation du réticulum en petites vésicules, lors du jeûne, au niveau des cellules pancréatiques de Cobaye (Palade, 1961) ;

— La fragmentation en vésicules plus petites de l'ergastoplasme organisé du pancréas de Rat après épuisement de l'organe par injections de pilocarpine (Lacy, 1956)

Ainsi donc il semble que l'on puisse tirer argument de l'abondance et de la nature organisée et lamellaire de l'ergastoplasme, pour la connaissance du moment fonctionnel de la cellule.

Ces arguments nous ayant intéressé, mais semblé insuffisants pour asseoir notre hypothèse, nous avons eu recours à l'expérimentation animale, ainsi que nous l'avons décrite.

Nous avons vu qu'après injection intracardiaque de pancréozymine il existait une transformation de l'aspect cellulaire des acini.

Le moment de l'excrétion se situe en moyenne trente à trente-cinq minutes après l'injection, et l'aspect des champs cellulaires correspond alors à un tissu presque entièrement homogène de cellules du deuxième type.

Les cellules des premier et troisième types présentes avant l'injection, et dont l'aspect morphologique s'est transformé, ne recouvrent leur aspect initial qu'après la phase excrétoire de ce cycle artificiellement induit.

Ainsi pouvons-nous saisir une transformation morphologique cyclique en rapport avec la dynamique physiologique cellulaire.

Par ailleurs, mais ceci est tout à fait contingent, contentons-nous de signaler l'existence d'une néogénèse de cellules β après injection de pancréozymine dans les conditions déjà décrites, vers la trentième minute après l'injection (au moment de la phase sécrétoire).

La caractérisation de ces cellules a été faite du point de vue électronique et optique (colorations de Goodpasture, Heidenhaim-Azan, et la fuchsine paraldéhyde : techniques de Gomori et de Gabe).

Nos résultats après pancréozymine sont semblables à ceux observés au sujet de la vagotonine et du glucagon par Théret (1962) et Lazarus et Volk (1958).

Théorie de l'unité physiologique de l'acinus

Si l'on admet la différenciation morphologique de la cellule acineuse selon son temps fonctionnel, on peut être surpris de rencontrer, dans le même acinus, des cellules morphologiquement différentes — donc à des stades fonctionnels différents.

Les études classiques nous apprenant que toutes les cellules acineuses se trouvent au même stade fonctionnel dans l'acinus, nous avons, ici aussi, pour l'ensemble de l'acinus, cherché des critères précis de coupes cellulaires intéressant le noyau et allant de la lumière de l'acinus à l'espace interacineux.

Nous avons, dans ces conditions, trouvé des coupes cellulaires contiguës qui possédaient des caractères morphologiques différents.

Elles se trouvaient donc, si l'on admet ce qui vient d'être exposé, à des stades fonctionnels différents.

Est-ce à dire que l'unité physiologique sécrétoire du pancréas est l'acinus lui-même ?

Il nous paraît que le système de rotation fonctionnelle, indispensable pour éviter l'épuisement momentané, mais total, de l'organe (en contradiction avec les données physiologiques, puisque la sécrétion est continue), puisse se résumer à l'acinus lui-même et non pas au groupe d'acini.

CELLULES ACINEUSES DU PANCRÉAS HUMAIN PATHOLOGIQUE

Comparaison avec certaines lésions provoquées expérimentalement chez l'animal

---

Introduction

Nous avons retenu l'étude de certains malades porteurs de pancréatites chroniques récurrentes, compliquées ou non de lithiase pancréatique.

Des résultats anatomiques recueillis ci-dessous, il nous paraît utile de remarquer :

— Dans un cas au moins le processus de pancréatite ne peut être défini avec précision, et le rôle mécanique obstructif d'une microlithiase vatérienne semble se surajouter à un éthylisme important.

— La difficulté de mise en évidence de preuve optique d'altération cytologique, alors que le tissu est assez largement mutilé.

Sachant la dualité des causes habituelles de pancréatites :

— causes mécaniques,

— causes métaboliques,

nous avons décidé de créer une pathologie d'analogie chez l'animal en provoquant des lésions :

— soit par un processus mécanique : ligature du canal de Wirsung,

— soit par un processus métabolique : intoxication à la D-L Ethionine.

Dans un premier paragraphe nous allons exposer les données anatomo-cliniques des prélèvements humains étudiés.

Nous exposerons ensuite les observations que nous avons faites concernant les prélèvements portant sur les pancréatites humaines, et les prélèvements des pancréatites induites chez l'animal.

Nous verrons enfin les analogies entre l'étude humaine et expérimentale et les conclusions physio-pathologiques qui peuvent en découler.

1° Données anatomo-cliniques

Voici les observations très résumées des maladies dont nous avons étudié les prélèvements.

Observation n° 1

M. de P... Marcellino, quarante et un ans. *Ethylique.*

Signes cliniques :

diabète tardif,

douleurs épigastriques non systématisées.

Biologie :

examen chimique des selles : stéatorrhée avec créatorrhée :

activité lipasique maximale :
avant pancréozymine : 1 U.,
après pancréozymine : 1 U.

amylasémie :
avant pancréozymine : 15 U. Somogyi,
après pancréozymine : 479 U. Somogyi.

Radiologie : calcifications pancréatiques (extrémité céphalique).

Aspect macroscopique : pancréas scléreux et nodulaire.

Microscopie optique : amputation du parenchyme par une sclérose très dense sans caractère inflammatoire. Pas d'altération cytologique.

Observation n° 2

M^me^ S... Zélia, soixante-deux ans.

Signes cliniques et biologiques :

crises douloureuses épigastriques sans rythmicité.
amaigrissement très notable.
9 novembre 1961 :
crise douloureuse paroxystique avec état de choc, vomissements.
Amylasémie : 255 U. Somogyi.
L'administration d'anti-enzymes entraîne la sédation.
23 novembre 1961 : parotidite gauche.
Décembre 1961 : intervention.

Aspect macroscopique : pancréas irrégulier et induré et pseudo-kyste de la tête.

Microscopie optique : cyto-stéato-nécrose. Pas d'altération cytologique nette.

Observation n° 3

M. A... Louis, cinquante-quatre ans.

Signes cliniques :

Juin 1959 : pancréatite aiguë hémorragique traitée chirurgicalement.

Octobre 1961 : poussée de pancréatite aiguë traitée par infiltrations splanchniques.

Novembre 1961 : nouvelle crise douloureuse épigastrique ; ictère transitoire ; amaigrissement modéré.

Signes biologiques : sensiblement normaux.

Mars 1962 : intervention.

Aspect macroscopique : kyste de la tête du pancréas.

Microscopie optique : cavité kystique entourée d'un tissu conjonctif jeune richement vascularisé. Tissu pancréatique : sclérose intra- et interlobulaire peu inflammatoire. Quelques acini lysés à la périphérie des lobules.

Observation n° 4

M. B... Bruno, quarante-six ans. *Ethylique.*

Signes cliniques :

douleurs épigastriques,

amaigrissement très important,

diarrhée,

quatre crises paroxystiques de juillet à décembre 1961 : heureuse influence des anti-enzymes.

Signes biologiques :

créatorrhée,

chute de l'activité lipasique maximale et de l'amylasémie après pancréozymine.

Signes radiologiques : calcifications de la tête du pancréas.

Janvier 1962 : intervention.

Aspect macroscopique : irrégularité et induration de la tête du pancréas.

Microscopie optique :
microlithiase de l'ampoule de Vater et papillite ;
dans le pancréas plusieurs plages de pancréatite chronique scléreuse avec mutilation lobulaire et involution canaliculaire des acini.

Observation n° 5

M^me^ D... Antonia, cinquante et un ans.

Signes cliniques :
Juillet 1963 :
syndrome pseudo péritonéal,
choc, vomissements abondants.
Sédation par antispasmodique.
Août 1963 :
Episode semblable.
Découverte d'une lithiase biliaire.

Signes biologiques : amylasémie : 400 U. Somogyi.

Aspect macroscopique : pancréas bosselé et induré uniquement au niveau de la queue.

Microscopie optique :
pas de sclérose,
stéatose marquée.

Au sujet des prélèvements que nous avons pratiqués chez ces malades, il nous paraît utile de préciser deux faits :

1) Les prélèvements étudiés sont ceux qui ne mon-

traient pas de lésion majeure cytologique à l'examen microscopique optique.

2) Les prélèvements ont été effectués en dehors de zones macroscopiquement trop remaniées par la nécrose ou par la sclérose.

Observations

Sur les fragments pancréatiques prélevés en cours d'intervention chirurgicale et concernant des malades atteints de pancréatite chronique récurrente, il nous a été donné de mettre en évidence un certain nombre d'altérations cytologiques communes à tous nos cas, quel qu'en soit le type anatomo-clinique.

Pour clarifier nos observations, nous allons les décrire analytiquement et systématiquement.

Toutefois, il nous paraît nécessaire de souligner, dès l'abord, que ce sont les modifications de l'ergastoplasme qui nous sont apparues comme morphologiquement les plus importantes.

A. *Le noyau*

Etant donné les moyens de fixation que nous avons utilisés, il est bien évident que les modifications portant sur le noyau ne peuvent être que grossières et certainement peu spécifiques.

Toutefois, nous avons pu constater :

a) la présence de plusieurs noyaux dans une même cellule. Ce phénomène, qui n'est peut-être pas entièrement pathologique en soi, est cependant retrouvé avec une telle fréquence qu'elle doit retenir l'attention ;

b) des images de rétraction du noyau ;

c) la présence d'invaginations cytoplasmiques intra-

nucléaires. Ce phénomène nous a paru trop exceptionnel et surtout trop peu spécifique pour que nous soyons en mesure d'en souligner l'intérêt.

B. *L'ergastoplasme*

Il présente comme signe majeur une vacuolisation importante (fig. 10).

La cellule, dans son ensemble, prend un aspect déchiqueté par ses vésicules boursoufflées.

Le contingent ribosomique attenant aux citernes ergastoplasmiques ne paraît pas modifié.

Par contre :

— D'une part, il existe des solutions de continuité entre deux ou plusieurs citernes ergastoplasmiques qui communiquent librement entre elles.

— D'autre part, on peut noter la présence de ribosomes agglomérés entre eux au sein du hyaloplasme.

De plus, le contenu des vésicules ergastoplasmiques qui, normalement, est optiquement vide, est ici fréquemment rempli d'une matière inorganisée, éparse, pouvant être hétérogène et présenter des pommelures (fig. 9 et 10).

Signalons encore la fréquence de la structure organisée de lamelles ergastoplasmiques orientées parallèlement.

Enfin, nous voulons insister sur la présence, au sein des citernes dilatées du réticulum endoplasmique, d'images en anneaux, solitaires ou multiples, serties de ribosomes (fig. 9, 10, 11 et 12).

Ces anneaux peuvent prendre appui sur le réticulum environnant ou être entièrement isolés dans une vacuole.

Ils peuvent être entièrement fermés, ou bien ouverts, déchiquetés, offrant alors l'aspect d'images tortueuses.

Signalons que nous n'avons observé ces anneaux

qu'exceptionnellement dans le pancréas normal (en fait sur une seule préparation).

C. *Appareil de Golgi*

L'étude de l'appareil de Golgi nous a paru très difficile, dans la mesure où il est pratiquement absent sur la majorité des coupes cellulaires.

Il est quelquefois réduit à quelques membranes et quelques vacuoles.

Il nous paraît donc qu'il existe une diminution marquée, morphologique du moins, du système golgien.

D. *Les grains de zymogène*

Les grains de zymogène, apparemment normaux, sont de façon générale en petit nombre.

Par contre, on peut constater la présence de nombreux organites de forme et de taille absolument comparables à celles des grains de zymogène, mais remplis d'une substance de texture variable (fig. 10).

— Tantôt il s'agit d'une substance qui, de par sa densité basse et de sa nature homogène, ressemble à de la substance prozymogène.

— Tantôt il s'agit d'une substance de même densité que le grain de zymogène normal, mais hétérogène donnant une impression de fin piqueté.

— Au maximum, l'organite, qui peut posséder une membrane, est remplie d'une substance qui s'inscrit comme un agglomérat de petites mottes denses.

Tous les intermédiaires peuvent se voir et même, au maximum, un grain de zymogène en apparence normal semble circonscrit par une substance moins dense et hétérogène donnant un aspect en cocarde. Cet aspect est fondamentalement différent de celui du grain

de zymogène immature, eu égard à l'hétérogénéité de la substance périphérique.

Mais, outre ces modifications de substance, les membranes de ces organites peuvent se rompre (fig. 12).

Si la rupture de la membrane se fait après affrontement à un organite semblable, il se forme, par contiguïté, des nappes de substance inorganisée qui affectent selon l'aspect primitif soit l'image d'une zone amorphe aux contours circinés, soit l'image d'une nappe hétérogène et piquetée.

Par ailleurs, la rupture peut se faire à l'intérieur d'une vacuole boursoufflée du réticulum, et la substance s'épanche, nuageuse ou grenue, à l'intérieur de la citerne ergastoplasmique.

E. *Les mitochondries*

Les modifications mitochondriales sont particulièrement nettes (fig. 9).

— Tout d'abord il faut constater une diminution globale et importante du nombre des mitochondries.

— En second lieu, les mitochondries examinables présentent une turgescence notable qui s'accompagne d'une réduction de densité de la matrice mitochondriale. Cette matrice, en outre, offre souvent un aspect granuleux ou floconneux, hétérogène.

Les quelques membranes internes visibles sont entièrement désorganisées, tronçonnées et appliquées contre la membrane externe.

F. *Les inclusions lipidiques*

Il nous paraît utile de signaler la fréquence anormale d'inclusions lipidiques au sein du hyaloplasme. Ces inclusions présentent parfois une surface particu-

lièrement étendue. Elles sont la plupart du temps en rapport de contiguïté avec les mitochondries (fig. 9).

G. *Membrane plasmique*

La seule altération que nous ayons constatée au niveau de la membrane plasmique réside en son épaississement et en l'accroissement de l'espace séparant les membranes plasmiques de deux cellules contiguës.

Observation des tissus provenant de pancréatites réalisées expérimentalement chez l'animal

Nous allons étudier maintenant de façon analytique les biopsies de pancréas du chien qui a subi une ligature du canal de Wirsung, puis nous décrirons les modifications constatées sur le pancréas de Cobaye après intoxication de brève durée par DL-Ethionine.

1° *Chien ayant subi une ligature du canal de Wirsung*

Bien que l'on retrouve, dans ces conditions, des lésions morphologiques au niveau de tous les constituants cellulaires, les altérations les plus importantes touchent la maturation et la sécrétion des grains de zymogène.

A. *Le noyau.*

La chromatine prend un aspect hétérogène et se dispose en grosses mottes. Il faut noter aussi une densification de la chromatine à la périphérie du noyau.

Les bords du noyau sont déchiquetés et les pores sont nombreux, apparents au travers d'un espace périnucléaire élargi.

De forme tourmentée, le noyau paraît rétracté sur lui-même, pycnotique.

Les nucléoles nous ont paru plus denses que normalement et, peut-être, augmentés de volume.

B. *L'ergastoplasme.*

L'ergastoplasme est sensiblement normal.

On peut signaler toutefois deux lésions qui se voient, soulignons-le, assez rarement :

— Un degré modéré de vacuolisation ;

— La présence, rare, de vésicules ergastoplasmiques contenant des anneaux de réticulum endoplasmique, comparables à celles que nous avons déjà décrites au sujet de l'étude des pancréatites humaines.

C. *Appareil de Golgi.*

L'appareil de Golgi nous a paru hypertrophié, du moins dans sa partie vacuolaire.

Les lamelles golgiennes rencontrées nous ont paru normales.

D. *Grains de zymogène.*

C'est à leur sujet que nous rencontrons le maximum d'altérations.

a) Le nombre global des grains de zymogène mûrs nous a paru un peu diminué.

b) Par contre, il existe une abondance très considérable de grains de zymogène immatures, et c'est ici que l'on rencontre avec le maximum de fréquence les images « en cocarde » : grains de zymogène dont le centre très osmiophile donne une impression de maturation, contrastant avec l'auréole périphérique moins dense.

On peut noter aussi l'existence de granulations intra-

cisternales, fait habituel, seulement chez le Cobaye normal.

La lumière des acini est habituellement pleine, mais elle ne nous a pas paru, ainsi que nous l'attendions, particulièrement dilatée.

E. *Les mitochondries.*

Leur nombre ne nous a pas paru inférieur à la normale.

Certaines sont d'apparence normale.

Par ailleurs, les modifications rencontrées sont très variables.

On assiste en effet,

— soit à une densification de la matrice mitochondriale, et c'est là le seul exemple que nous ayons rencontré de cette forme d'altération au niveau du pancréas pathologique,

— soit à une tuméfaction trouble mitochondriale, avec diminution de la densité de la matrice, ce qui est le phénomène plus habituel.

Les crêtes mitochondriales sont dans ces deux cas toujours modifiées, tronçonnées et rejetées contre la paroi.

F. *La membrane plasmique.*

Ici encore on peut noter l'épaississement de la membrane qui peut atteindre 300 Å, cependant que l'espace intercellulaire de deux cellules contiguës dans l'acinus est très élargi.

Enfin, bien que ceci soit en dehors de notre étude sur les cellules acineuses, nous croyons que nous ne pouvons pas ne pas mentionner l'existence de grosses modifications touchant toutes les voies d'excrétion, en particulier les canaux interlobulaires.

On rencontre en effet, à leur niveau, une désorganisation architecturale, de très grosses altérations nucléaires, un cytoplasme presque homogène possédant de rares mitochondries diminuées de volume.

La lumière de ces canaux est très anfractueuse, remplie d'une substance hétérogène, affectant par endroits un aspect filamentaire et organisé.

Ici encore on note une dislocation cellulaire avec élargissement de l'espace intercellulaire.

Des lésions dégénératives sont aussi rencontrées au niveau des vaisseaux et même du pancréas endocrine, ce qui nous a paru assez surprenant.

2° *Pancréas de Cobaye après intoxication par l'Ethionine*

Contrairement à ce que nous avons vu au sujet du pancréas lésé par un obstacle mécanique sur les voies excrétrices, les fragments pancréatiques après intoxication par l'Ethionine, présentent avant tout des lésions ergastoplasmiques. Il existe certes des altérations pratiquement constantes au niveau des grains de zymogène, mais c'est la structure ergastoplasmique qui nous paraît la plus modifiée.

En outre, et c'est là le deuxième point capital, nous avons noté l'apparition de cellules acineuses altérées qui semblent présenter des modifications qui les apparentent de façon troublante aux cellules centro-acineuses.

Nous allons faire l'étude analytique systématique des modifications constatées.

A. *Le noyau.*

Nous avons ici encore noté l'existence anormale d'une hétérogénéité de distribution de la chromatine.

B. *L'ergastoplasme.*

La modification essentielle de l'ergastoplasme consiste en une vacuolisation marquée des citernes ergastoplasmiques (fig. 13).

Mais, de plus, nous avons pu constater la présence de « vacuoles composites » anormales contenant des profils membraneux circulaires sertis de ribosomes absolument comparables à ceux rencontrés dans les pancréatites humaines et que nous avons déjà décrits à ce sujet La correspondance de ces altérations nous a paru certaine (fig. 13).

C. *Appareil de Golgi.*

Nous avons constaté des modifications de l'appareil de Golgi bien que l'administration d'Ethionine ait été de courte durée (quarante-huit heures).

Ces modifications consistent en une ballonnisation exagérée des vacuoles golgiennes et en une diminution de l'aspect lamellaire habituel (fig. 15 et 16).

D. *Grains de zymogène.*

Il est avant tout nécessaire de constater la pauvreté cellulaire en grains de zymogène mûrs.

Par contre, nous avons pu observer l'existence de substance présentant les caractères morphologiques et ayant la densité de la substance zymogène, mais éparse sans membrane ni limites précises à l'intérieur de vacuoles lisses (fig. 16).

E. *Les mitochondries.*

L'altération majeure et habituelle est représentée par une augmentation de taille des mitochondries, une tendance à la sphéricité, une matrice hypertrophiée et claire.

Les granulations intramitochondriales nous ont paru diminuées en nombre. Enfin, il existe une désorganisation des crêtes qui sont refoulées vers la périphérie (fig. 13, 14, 15 et 16).

Il n'est pas rare non plus d'assister à des groupements de deux mitochondries.

F. *Les inclusions lipidiques.*

Nous avons pu constater aussi la présence de nombreuses et volumineuses inclusions lipidiques. Leur fréquence nous a paru tout à fait anormale et bien digne d'être soulignée. Leurs rapports de contiguïté avec les mitonchondries sont, ici aussi, très particuliers (fig. 14 et 16).

G. *Figures myéliniques.*

Enfin, nous avons aperçu, assez exceptionnellement il est vrai, mais l'étrangeté de cette formation mérite d'être mentionnée, des figures myéliniques (fig. 14).

H. *La membrane plasmique.*

Nous n'avons pas constaté de modification notable.

Voici donc les principales altérations que nous ayons constatées sur les fragments inclus à l'Epon. Leur constance nous a paru un critère d'authenticité.

Toutefois, au niveau des fragments inclus au méthacrylate de butyle, nous avons découvert une modification supplémentaire.

En effet, dans ces conditions, l'observation des champs cellulaires permet de différencier très grossièrement deux sortes de cellules qui tranchent nettement les unes par rapport aux autres : des cellules claires et des cellules sombres.

Les cellules dont l'aspect est le plus clair correspondent à des cellules acineuses dans lesquelles les modifications déjà décrites peuvent être constatées.

Mais, parmi les « cellules sombres », deux sortes d'éléments sont différenciables :

— D'une part, des cellules possédant un riche appareil ergastoplasmique disposé en lamelles serrées munies d'un riche appareil mitochondrial et de quelques grains de zymogène. Ce sont donc manifestement des cellules acineuses.

— D'autre part, des éléments dont le noyau occupe à peu près la totalité de l'aire cellulaire, un appareil mitochondrial développé, un ergastoplasme réduit ou insignifiant et un appareil filamentaire comme il se rencontre dans les cellules centro-acineuses ou des voies excrétrices.

De plus, et c'est là un point qui nous a particulièrement intéressé, les membranes plasmiques de ces deux sortes de cellules sont particulièrement tourmentées, hérissées de microvillosités contournées qui s'imbriquent avec leurs homologues des cellules adjacentes, lorsque deux cellules de ce type sont contiguës.

Discussion

La discussion des résultats que nous venons de rapporter va s'établir selon deux thèmes.

1° Nous allons voir les relations que nous pouvons établir entre les modifications ultrastructurales et les renseignements apportés habituellement par la microscopie optique dans l'étude des pancréatites.

2° D'autre part et surtout, de la comparaison des altérations constatées sur les fragments de pancréatites humaines et de celles découvertes sur les fragments de

pancréatites induites chez l'animal, nous allons essayer de déterminer l'apport que l'analyse ultrastructurale est susceptible de fournir dans la connaissance du déterminisme physio-pathologique des pancréatites.

I. *Principales modifications cytologiques en microscopie optique.*

Les études anatomo-pathologiques optiques (Fruhling, 1961 ; Sarles J. C., 1959) portent bien évidemment plutôt sur les altérations histologiques que sur les modifications cytologiques.

Mais parmi celles-ci nous pouvons retenir :

— l'infiltration glycogénique (Lazarus et Volk, 1958) ;

— la surcharge et dégénérescence graisseuse (Féroldi, 1954) ;

— la régression de la cellule exocrine qui, de sécrétante, devient canaliculaire, donnant une dédifférenciation acineuse avec aspect canaliculaire des acini.

Nos observations ne sont pas absolument superposables, mais l'étude comparative nous paraît intéressante :

— Tout d'abord signalons l'absence d'infiltration glycogénique sur les prélèvements que nous avons étudiés.

— Par contre, nous avons constaté, et avec une particulière fréquence, des inclusions lipidiques plus étendues que normalement.

— Enfin, et c'est là le point le plus intéressant que nous ayons observé : après intoxication par l'Ethionine, la présence de deux sortes de cellules ayant des caractères morphologiques anormaux et communs. Les unes sont manifestement des cellules acineuses, les autres semblant avoir les caractères de cellules centro-acineuses.

Peut-on dire que nous saisissions là les termes de passage de la dédifférenciation de la cellule acineuse en cellule canalaire ?

C'est une hypothèse qui peut paraître séduisante, d'ailleurs étayée par les études de microscopie optique ; mais nous nous refusons à lui accorder une valeur autre que celle de simple hypothèse.

II. *Comparaison des altérations constatées sur les fragments de pancréatites humaines et celles découvertes sur les fragments de pancréatites induites chez l'animal.*

Notre discussion porte surtout sur la comparaison des résultats observés chez l'Homme atteint de pancréatite et chez l'animal chez qui celle-ci a été induite.

Le choix de la ligature du canal excréteur est assez évident pour qu'il s'impose de lui-même.

Le choix de l'Ethionine par contre a été guidé :

— non seulement par les résultats obtenus par de nombreux auteurs (Herman et Fitzgerald, 1962 ; Lopes de Almeida et Grossman, 1952 ; Ekholm et collaborateurs, 1962 ; Farber et Popper, 1950),

— mais aussi par le mécanisme des lésions qu'elle provoque.

L'Ethionine agit directement sur le métabolisme de la cellule, plus précisément par diminution de l'anabolisme protidique (Lopes de Almeida, 1952).

En effet, elle possède un effet compétitif et concurrentiel avec la méthionine indispensable au processus de méthylation.

Elle agit ainsi aussi sur le métabolisme lipidique et provoque des lésions de stéatose puis de sclérose au niveau du parenchyme hépatique, qui ne sont pas sans rappeler étrangement les lésions évolutives de la cirrhose alcoolique.

Une part importante de nos malades porteurs de pancréatites étant alcooliques, cette analogie lésionnelle nous a paru être un point supplémentaire d'intérêt.

Si nous voulons essayer d'établir une hiérarchie lésionnelle, nous sommes obligés de constater que les modifications morphologiques portant sur les noyaux, l'appareil de Golgi et les mitochondries, offrent peu d'intérêt.

— Sur le noyau, car les procédés de fixation (tétroxyde d'osmium) ne permettent pas d'approfondir actuellement sa structure.

— Sur l'apareil de Golgi : il nous paraît que les seules modifications pathologiques ayant trait à l'appareil de Golgi se résument de façon assez univoque en une déchéance quantitative de ses éléments. C'est là une modification, une altération simpliste qui ne nous apporte pas de grandes possibilités d'interprétation.

— Sur les mitochondries : le mode de dégénérescence décrit est absolument aspécifique, c'est le plus couramment rencontré dans les processus d'altération ou de dégénérescence cellulaire, et ceci au niveau de toutes espèces de tissus (Gansler et Rouiller, 1956).

Par contre, notre intérêt a été plus particulièrement éveillé par les modifications de l'ergastoplasme et des produits de sécrétion.

La vacuolisation est le phénomène le plus constamment observé. Peut-être peut-on la rapprocher de la dégénérescence vacuolaire du pancréas décrite par Garnier dans les pancréatites infectieuses ?

Il nous a paru normal de constater de tels phénomènes de vésiculations cellulaires, qui correspondent aux données classiques de la microscopie optique.

Mais les modifications de l'ergastoplasme ne se limitent pas à une simple turgescence, et nous avons vu la fréquence d'une altération rencontrée de façon cons-

tante sur tous les prélèvements effectués : nous voulons parler de la présence de fragments de sacs ergastoplasmiques contenus à l'intérieur du réticulum dilaté.

L'image ainsi produite pourrait se comparer à une invagination ou à une desquamation du réticulum dans lui-même.

La présence de ribosomes attenants aux images en doigt de gant ou même en anneau, lorsque l'incidence de la coupe est favorable ou lorsque leur scission est complète, indique assez, à notre sens, qu'il s'agit là effectivement d'organites appartenant au réticulum endoplasmique.

Autre modification de l'ergastoplasme : la fréquence d'images de sacs ergastoplasmiques, applatis, allongés et disposés parallèlement les uns aux autres, quelquefois même concentriques, affectant donc l'image de « Nebenkern ». Nous connaissons trop l'imprécision de nature qui s'attache à cette appellation et nous ne voulons y attacher ici que son sens morphologique et morphologique seul.

Ces altérations ergastoplasmiques existant d'une part, l'appareil de Golgi étant réduit en général d'autre part, nous ne pouvons pas ne pas observer de modifications des produits de sécrétion : les grains de zymogène.

Ces modifications existent. Sont-elles conséquentes ?

La présence d'un faible nombre de grains de zymogène arrivés à maturation, contrastant avec l'abondance de substance prozymogène, nous paraît assez sous la dépendance logique des constatations précédentes.

Nous avons admis, en effet, que le système de Golgi, nécessaire comme relais dans l'élaboration des grains de zymogène, intervenant vraisemblablement par un processus de concentration, de déshydratation.

L'amenuisement du système golgien explique peut-être la rareté des grains de zymogène mûrs aux dépens des amas de substance prozymogène, induits par le

réticulum et non suffisamment concentrés par un appareil de Golgi insuffisant.

La présence d'images de granules de sécrétion « en cocarde », dont le centre mûr contraste avec la zone périphérique, nous paraît avoir la signification d'images transitionnelles.

Car il existe, nous l'avons décrit, de nombreux granules immatures. Leur abondance peut paraître troublante, si l'on ne se souvient de la présence d'un réticulum hypertrophique, lamellaire, comme il se voit habituellement dans les processus de sécrétion exagérée.

Mais ces granules sont anormaux ; nous avons décrit leur contenu hétérogène, nous avons vu leur impossibilité à donner naissance à des grains de zymogène normaux. En effet, sur beaucoup de plages cellulaires, nous assistons à leur fusion qui aboutit à l'envahissement du hyaloplasme par des nappes dont la substance présente l'aspect morphologique du contenu des granulations environnantes, soit homogène, soit granité ressemblant à un précipité punctiforme.

Ces modifications nous amènent tout naturellement à penser que, lors des pancréatites, il existe un vice métabolique qui se traduit par un trouble de la synthèse cellulaire et, partant, par des modifications de son produit de sécrétion.

Par ailleurs, mais c'est là une hypothèse encore plus fragile, ces nappes amorphes qui submergent et remplacent l'architecture organisée du cytoplasme cellulaire, et qui sont le produit de la jonction de substance prozymogène, ne sont-elles pas l'image de la nécrose cellulaire qui commence, par autodigestion ?

Telles sont les constatations que nous a suggéré l'étude de l'ultrastructure des pancréatites.

L'importance des modifications cellulaires touchant surtout l'ergastoplasme et les produits de sécrétion (sans altération canalaire particulièrement notable), nous ont

amené à penser que les phénomènes ductaux et mécaniques pouvaient bien ne pas expliquer en totalité la pathologie pancréatique et que les phénomènes métaboliques purement cytologiques méritaient une considération très attentive dans la physio-pathologie des pancréatites.

Au terme de cette étude morphologique il nous paraît nécessaire d'extraire l'essentiel et de tirer des conclusions d'une analyse systématique qui peut paraître confuse.

Très grossièrement, les pancréatites mécaniques et métaboliques, provoquées par analogie chez l'animal, peuvent se distinguer :

1° *Dans les pancréatites de cause mécanique*, l'altération essentielle porte sur la maturation des grains de zymogène qui sont produits, dans les premiers stades du moins, en abondance et qui paraissent normaux. C'est l'aspect d'immaturité, habituellement exceptionnel, qui s'impose ici comme altération majeure.

2° *Dans les pancréatites de cause métabolique*, les altérations essentielles portent sur l'ergastoplasme et on assiste aussi à une réduction de formation des grains de zymogène.

De plus, il est capital de noter l'existence de grains de zymogène, non plus immatures, mais anormaux et, ainsi que nous l'avons dit, réduits quelquefois à l'aspect de substance zymogène sans membrane propre.

Etant arrivé à ces conclusions, force nous est de constater que les pancréatites humaines qu'il nous a été donné d'étudier présentent des altérations morphologiques surtout semblables à celles rencontrées dans les fragments de pancréatites métaboliques induites par l'éthionine.

Une argumnetation peut être toutefois soulevée à ce sujet.

Nous comparons, il est vrai, les effets de l'éthionine administrée pendant une brève durée (quarante-huit heures), et qui provoque donc une pancréatite aiguë, à des fragments tissulaires humains de sujets porteurs de pancréatites chroniques récurrentes.

En fait, comme d'autres auteurs (Léger en particulier, 1962), nous croyons à l'unicité des pancréatites, et nous considérons que les pancréatites chroniques récurrentes sont l'aboutissement de poussées de pancréatites aiguës.

Il va de soi que la comparaison de lésions mésenchymateuses ne pourrait être valable (la constitution d'une sclérose, par exemple, ne pouvant se réaliser dans le temps de la poussée aiguë), mais la comparaison de processus d'altérations cellulaires nous paraît justifiée.

Par ailleurs, tous nos prélèvements ont été réalisés au décours de poussées œdémateuses ou nécrotiques et, la plupart du temps, à proximité de pseudo-kystes ou de noyaux de cytostéatonécrose.

Cette analogie lésionnelle est une constatation qui nous paraît satisfaisante et que nous sommes heureux d'avoir trouvée grâce à l'étude ultrastructurale de la cellule acineuse, car cette constatation, née de la morphologie, est en accord parfait avec les conclusions tirées de l'expérience clinique que nous avons vécue dans le Service de clinique de notre Maître M. le Professeur Gadrat.

En effet, à la suite de notre Maître et de son élève, M. le Professeur Ribet, nous avons adopté, au sujet des pancréatites chroniques de l'adulte, la classification suivante :

1° Les pancréatites dites « d'amont » ;

2° Les pancréatites chroniques récurrentes, calcifiantes ou non.

1° *Les pancréatites « d'amont ».*

Elles tirent leur individualité de leur mécanisme. Ce sont des altérations pancréatiques dues à une lésion intrinsèque ou extrinsèque touchant la partie distale des voies excrétrices pancréatiques.

Elles possèdent comme caractéristique d'être réversibles lorsque la lésion primitive causale est supprimée (Lataste, 1962).

Dans ce cadre entrent avant tout les causes biliaires ou oddiennes, les compressions intrinsèques ou extrinsèques de Wirsung (adénopathies, fibroses symptomatiques de lésions du voisinage, etc.).

2° *Les pancréatites récurrentes, calcifiantes ou non.*

Maladies autonomes, ayant leur évolutivité propre, évoluant soit, exceptionnellement, sur le mode subaigu, soit par poussées de pancréatites aiguës itératives (d'où leur nom).

Nous ne distinguons pas, dans ce cadre, les pancréatites calcifiantes des pancréatites non calcifiantes, car dans nos statistiques le mode évolutif est strictement superposable dans les deux cas.

Dans ce cadre, de multiples facteurs étiologiques peuvent concourir et s'intriquer.

— Parmi les causes diététiques et métaboliques, citons avant tout l'alcoolisme et l'abus des graisses (Sarles H., 1960), les carences protidiques.

— Mais il existe aussi des causes hormonales, parathyroïdiennes en particulier (Gadrat et collaborateurs, 1961 ; Dreiling et collaborateurs, 1962 ; Jaweheer, 1963 ; Stone, 1962 ; Angervall et collaborateurs, 1963 ; Gjone, 1962).

— Citons aussi les causes vasculaires (Dreiling, déjà cité), bien que du point de vue expérimental Helms

(1961), chez le chien, récuse la possibilité de pancréatite purement neuro-vasculaire. Cette opinion était d'ailleurs un peu éloignée de la thèse émise par Anderson (1961) qui pense que le liquide extravasé du système pancréatique vasculaire peut réagir avec les enzymes pancréatiques pour donner une pancréatite aiguë œdémateuse qui, secondairement, peut se transformer en pancréatite chronique interstitielle.

— Il existe enfin des causes infectieuses et virales.

Nous omettons volontairement de l'étude des causes des pancréatites chroniques de l'adulte la théorie du reflux biliaire.

La plupart des auteurs ayant étudié la question, tant du point de vue clinique (Mac Cutcheon, 1962), qu'expérimental, arrivent à la conclusion que le reflux biliaire n'est pas capable à lui seul d'induire une pancréatite.

Expérimentalement, en effet, Beck et collaborateurs (1962) concluent que la bile n'active pas le trypsinogène.

Cette opinion est celle de Hanzon et collaborateurs (1961) qui précise en outre que la présence de trypsine active dans les canaux pancréatiques n'entraîne pas de modification morphologique.

Seule la présence de sels biliaires non conjugués peut être un facteur possible dans la génèse des pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques.

Est-ce à dire que le concept de pancréatite d'origine canalaire et mécanique, qui fut le concept trop exclusif de l'école américaine de Doubilet, Comfort et Gambill, n'existe pas ?

Nous ne le pensons pas, la logique l'exclue.

D'autre part, nous avons vu les altérations parenchymateuses profondes, secondaires à la ligature du canal de Wirsung.

Mais il nous a paru intéressant de montrer que dans les pancréatites humaines, pancréatites-maladies, des altérations morphologiques semblables à celles induites par des viciations métaboliques existaient, et qu'une attitude étio-pathogénique trop exclusive ne pouvait être que trop restrictive.

CONCLUSIONS

Quelles conclusions sommes-nous en droit de tirer de cette étude ultrastructurale de la cellule acineuse du pancréas humain normal et pathologique ?

1° Pancréas humain normal

Les constatations morphologiques cellulaires que nous avons faites ne sont pas sensiblement différentes de celles déjà décrites par de nombreux auteurs qui ont pratiqué cette étude, tant chez l'Homme que chez l'Animal.

Toutefois, nous avons cru pouvoir avancer des variations morphologiques (touchant essentiellement l'ergastoplasme) qui nous semblent en rapport avec l'activité fonctionnelle sécrétoire cyclique de la cellule acineuse.

Ce problème de dynamique morphologique cellulaire nous a paru d'autant plus intéressant qu'il peut permettre de donner à l'acinus une certaine individualité fonctionnelle.

2° Pancréas humain pathologique

Le problème se posait avant tout pour nous de trouver, grâce à l'étude ultramicroscopique, un moyen

d'avancer dans la connaissance du déterminisme physiopathologique des pancréatites humaines.

C'est pourquoi, après étude morphologique de prélèvements biopsiques pratiqués chirurgicalement au cours d'actes opératoires motivés par des pancréatites, nous avons essayé de provoquer par analogie des pancréatites chez l'animal.

Les deux causes majeures :

— mécanique obstructive

— et métabolique

ont été étudiées, et nous avons constaté les liens de parenté plus étroits qui unissaient les aspects morphologiques des pancréatites humaines à ceux des pancréatites animales induites par la DL-Ethionine.

Ces constatations morphologiques nous renforcent dans la conception de la fréquence des causes métaboliques dans la génèse des pancréatites récurrentes.

Conception qui était celle de nos Maîtres de la Clinique médicale de M. le Professeur GADRAT.

VU :
Le Président de thèse,
GADRAT

VU :
Pour le Doyen, l'Assesseur,
P. BLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 12 septembre 1963
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON M. C., BERGAN J. J. — Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. — *Amer. Surg.*, 1961, *154*, 58-67.

ANDERSON M. C., WRIGHT P. W., BERGAN J. J. — Chronic interstitial pancreatitis. A new concept of pathogenesis. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1961, *178*, 560-563.

ANGERVALL L., DOTEVALL G., WESTLING H. — Hormonal factors influencing gastrointestinal mucosa, exocrine pancreas and salivary glands. — *Nord. Med.*, 1963, *69*, 9-12.

BECK I. T., PINTER E. J., SOLYMAR J., MACKENNA R. D., RITCHIE A. C. — The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancréatitis.

The fate of pancreatic proteolytic enzymes in the course of acute pancreatitis. — *Gastroenterology*, 1962, *43*, 60-70.

BENCOSME S. A., PEASE D. C. — Electron microscopy of the pancreatic islets. — *Endocrinology*, 1958, *63*, 1-13.

BERNHARD W., HAGUENAU F., GAUTIER A., OBERLING A. — La structure inframicroscopique des éléments basophiles cytoplasmiques dans le foie, le pancréas et les glandes salivaires. (Etude de coupes ultrafines au microscope électronique.) — *Zeit. Zellforsch. Mikr. Anat.*, 1952, *37*, 281-300.

BERNHARD W., ROUILLER C. — Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1956, *2*, 73-78.

BLOOM W., FAWCETT DON W. — A textbook of Histology. — Eighth edition. W. B. Saunders C°, Philadelphia, London, 1962.

CARASSO N., FAVARD P. — Les ultrastructures cytoplasmiques. — « Traité de Microscopie électronique », t. II. Hermann, Paris, 1961.

CARO L. G. — Electron microscopic radioautography of thin sections : the Golgi zone as a site of protein concentration in pancreatic acinar cells. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1961, *10*, 37-45.

CHEVREMONT M. — Cytologie et Histologie. — Ed. Desoer, Liége, 1956.

CLARK W. H. — Electron microscopy study of nuclear extrusions (bleds) in pancreatic acinar cells of the Rat. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1960, *4*, 345.

COTE J., DOCKERTY M., PRIESTLEY J. T. — An evaluation of pancreatic biopsy with the Vim-Silverman Needle. — *A. M. A. Arch. Surg.*, 1959, *79*, 588-596.

COURTY L., LANGERON P., OUDAR H. — Remarks on calcifying pancreatis (a propos of seven cases). — *Ann. Chir.*, 1962, *16*, 1810-1816.

DALTON A. J. — Structural details of some of epithelial cell types in kidney of mouse as revealed by electron microscope. — *Journ. Nat. Canc. Inst.*, 1951, *11*, 1163-1185.

DALTON A. J., FELIX M. D. — A comparative study of the Golgi complex. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1956, *2 supp.*, 79-84.

DREILING D. A., MAZURE P. A., COHEN N., MOSKOVITZ H., TODARO R. T., PAULINO-NETTO A. — Newer horizons in the etiology of pancreatitis : metabolic and endocrinologic factors. — *Amer. Journ. of digest. Diseases and nutrition*, 1962, *7*, 112-126.

DUBARD H. — La biopsie du pancréas. Indications, technique, résultats. — Thèse doct. méd. Paris, 1960, *173*.

EKHOLM R., EDLUNG Y. — Ultrastructure of the Human Exocrine Pancreas. — *Journ. Ultrastructure Research*, 1959, *2*, 453-481.

EKHOLM R., EDLUNG Y., ZELANDER T. — The ultrastructural of the rat exocrine pancreas after Ethionine administration. — *Journ. Ultrastructure Research*, 1962, *6*, 138. (Proceedings of the Scandinavian Electron Microscopy Society.)

EKHOLM R., ZELANDER T., EDLUNG Y. — The ultrastructural organization of the rat exocrine pancreas. — *Journ. Ultrastructure Research*, 1962, *7*, 61-72 et 73-83.

FARBER E., POPPER H. — Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. — *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1950, *74*, 838-840.

FÉROLDI J. — Contribution à l'étude des pancréatites chroniques. La surcharge adipeuse de la cellule pancréatique exocrine. — Communication à la Société Anatomique de Paris, 17 mai 1954.

FITZGERALD P. J. — The problem of the Precursor cell of regenerating pancreatic acinar epithelium. — *Lab. Invest.*, 1960, *9*, 67-85.

FRUHLING L., OPPERMANN A., FÉROLDI J., LAUMONIER R., NEZELOF Ch., CHOMETTE G., LÉGER L., GUYET P. — Les pancréatites. Etude anatomo-clinique et expérimentale. — Masson et Cie, édit., Paris, 1961.

GABE M., ARVY L. — Gland cells. The cell. Vol. V. — Academic Press, New York and London, 1961.

GADRAT J., RIBET A. — Ultrastructure du pancréas exocrine humain normal. — *Pathologie et Biologie,* 1962, *10,* 61-68.

GADRAT J., RIBET A., FÉDOU R. — Etude de l'ultrastructure du pancréas exocrine humain normal. — II[e] Congrès Mondial de Gastro-Entérologie, Munich, mai 1962 (sous presse).

GADRAT J., MONNIER J., RIBET A., IZARD J. — Pancréatite calcifiante et hyperparathyroïdie. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1961, *4,* 77.

GANSLER H., ROUILLER C. — Modifications physiologiques et pathologiques du chondriome. Etude au microscope électronique. — *Schweiz. Zeit. f. allg. Path. u. Bakt.,* 1956, *19,* 217-243.

GJÖNE E. — Hyperparathyroïdism and pancreatitis. — *T. Norsk. Lägeforen,* 1962, *82,* 1637-1638.

GOLBERG R. C., CHAIKOFF I. L., DODGE A. H. — Destruction of pancreatic acinar tissue by DL-Ethionine. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,* 1950, *74,* 869-872.

GOMORI G. — Observations with differential stains on human islets of Langerhans. — *Amer. Journ. Path.,* 1949, *17,* 395.

GRZYCKI S. — Secretory granules of pancreatic cells refractometrically examined by phase contrast illumination. — *Acta Anatomica,* 1961, *44,* 374-381.

HANZON K., LUNDH G., STENRAM U. — Morphological and secretion studies in experimentally induced pancreatitis in rats. — *Acta Chirurgica Scandinavica,* 1961, *121,* 274-283.

HELMS C. H., MEREDITH J. H. — Concerning neurovascular factors in pancreatitis. — *Amer. Surgeon,* 1961, *27,* 665-670.

HERMAN L., FITZGERALD P. J. — The degenerative changes in pancreatic acinar cells caused by D-L Ethionine. — *Journ. Cell Biology,* 1962, *12,* 277-296.

HERMAN L., FITZGERALD P. J. — Restitution of pancreatic acinar cells following Ethionine. — *Journ. Cell Biology,* 1962, *12,* 297-312.

HERMODSON L. H. — Changes in the ultrastructure of the exocrine pancreas of the cat after stimulation by secretin and pancreozymin. — *Electron microscopy,* 1962, *2,* YY-11. Fifth international Congress for electron microscopy, Philadelphia, August 29th - September 5th.

HIRSCH G. C. — Die Reihe der chemischen Prozesse bei der Entstehung pankreatischer Enzyme in Ergastoplasme und in dem Golgi-Körpern. — *Acta Histochem. Allem.,* 1961, *supp. n° 2,* 260-264.

HRUBAN Z., SWIFT H., WISSLER R. W. — Analog-induced inclusions in pancreatic acinar cells. — *Journ. Ultrastructure Research*, 1962, *7*, 273-285.

Effect of β-3-thienylalanine on the formation of zymogen granules of exocrine pancreas. — *Journ. Ultrastructure Research*, 1962, *7*, 359-372.

IZARD J., BERNHARD W. — Analyse ultrastructurale de l'argentophilie du nucléole. — *Journ. Microscopie*, 1962, *1*, 421-434.

IZARD J., BARRE C. — Quelques problèmes posés par l'action enzymatique sur les ultrastructures cellulaires. — *C. R. Assoc. Anat. Toulouse*, 1962 (sous presse).

JAWEHEER S. — Primary hyperparathyroidisme, acute urinary infection and pancreatitis. — *British Med. Journ.*, 1963, *5 328*, 450-451.

KARNOVSKI M. J. — Simple methods for staining with lead at high pH in elec'ron microscopy. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1961, *11*, 729-732.

LACY P. E. — Electron microscopy identification of different cell types in the islets of Langerhans of the guinea pig, rat, rabbit and dog. — *Anatomical Record.*, 1957, *128*, 255-268.

LAGUESSE E. — Le pancréas. — *Revue générale d'Histologie*, 1905, *I*, 545-715.

Revue générale d'Histologie, 1906, *II*, 1-288.

LATASTE J., DOCQUIER J. — Lithiase biliaire et pancréatite chronique. *Presse médicale*, 1962, *70*, 2413-2416.

LAZARUS S. S., VOLK B. W. — The effect of protracted glucagon administration on blood glucose and pancreatic morphology. — *Endocrinology*, 1958, *63*, 359-371.

LAZARUS S. S., VOLK B. W. — Glycogen infiltrations (hydropic degeneration) in the pancreas ; a review. — *A. M. A. Arch. Path.*, 1958, *66*, 59-71.

LEDUC E., MARINOZZI V., BERNHARD W. — The use of water soluble glycol methacrylate in ultrastructural cytochemistry. — *Journ. Roy. Mic. Soc.*, 1963, *81*, 119-130.

LÉGER L., POIRIER A., DUBOST C., PRÉMONT M., BOUTELIER P. — La pancréatite chronique étape ultime de la pancréatite aiguë. En faveur de l'unicité de la pancréatite. — *Presse Méd.*, 1962, *70*, 2095-2098.

LEVER J. D. — Fine structural appearences in relation to function in certain secretory organs. « Electron Microscopy in Anatomy ». — Edward Arnold Ltd., London, 1961, 207-224.

LOPES DE ALMEIDA A., GROSSMAN M. I. — Experimental production of pancreatitis with ethionine. — *Gastroenterology*, 1952, *20*, 554-577.

LUFT J. H. — Improvments in epoxy-resin embedding methods. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1961, *9*, 409-414.

MACCUTCHEON A. D. — Aetiological factors in pancreatitis. — *Lancet*, 1962, *7 232*, 710-712.

MARINOZZI V. — The role of fixation in electron staining. — *Journ. Roy. Mic. Soc.*, 1962, *81*, 1-13.

MILLONIG G. — Further observations on a phosphate buffer for osmium solutions in fixation. — Fifth international Congress for electron microscopy. Academic Press, New York and London, 1962, vol. *2*, p. 8.

NEWMAN S. B., BORYSKO E., SWERDLOW M. — Ultramicrotomy by a new method. — *Journ. Res. Nation. Bur. Standards*, 1949, *43*, 183-199.

PALADE G. E. — A study of fixation for electron microscopy. — *Journ. exp. Medicine*, 1952, *95*, 285-298.

— Studies on the endoplasmic reticulum. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1955, *1*, 567-581.

— Intra-cisternal granules in the exocrine cells of the pancreas. *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1956, *2*, 417-421.

— The secretory process of the pancreatic exocrine cell. « Electron microscopy in anatomy. » — Edward Arnold Ltd, London, 1961, 176-206.

— An analysis of the secretion process in the exocrine pancreatic cell. — *Electron microscopy*, 1962, *2*, YY-Z. Fifth international Congress for Electron Microscopy.

PALADE G. E., SIEKEVITZ P., CARO L. G. — Structure, chemistry and function of the pancreatic exocrine cell. — « The exocrine Pancreas ». Ciba Foundation Symposium. J. and A. Churchill Ltd, London, 1962, 23-55.

POPPER H., DE LA HUERGA J., KOCH-WESER D. — Hepatic pancreatic changes produced in rats by ethionine and their relation to human lesions. — *Amer. Journ. Path.*, 1952, *28*, 518.

ROUILLER C. — Contribution de la microscopie électronique à l'étude du foie normal et pathologique. — *Ann. Inst. Path.*, 1957, *2*, 549-562.

ROUILLER C., BERNHARD W. — Microbodies and the problem of mitochondrial regeneration in liver cells. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.*, 1952, *2 supp.*, 355-359.

SARLES H., SARLES J. C., MURATORE R., GUIEN C. — Etude pathogénique et nosologique des pancréatites chroniques de l'adulte. *Acta gastroenterol. Belg.*, 1960, *23*, 981-1001.

SARLES H., CHALVET H., AMBOSI M., MAGNAN M. — Enquête diététique sur l'alimentation des malades atteints de pancréatites chroniques. — *Nutrit. et Diét.*, 1961, *3*, 40-44.

SARLES J. C. — Les pancréatites chroniques de l'adulte. — Thèse Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille, 1959, *37*.

SENDRAIL M., BAZEX A., BOLTE N. — Sur une nouvelle technique de différenciation cellulaire applicable au pancréas insulaire. — *Ann. Endocrinol.,* 1949, *10,* 374.

SIEKEWITZ P., PALADE G. E. — Cytochemical study on the pancreas of the guinea pig. VII. Effect of spermin on ribosome. — *Journ. Cell Biology,* 1962, *13,* 217.

SJÖSTRAND F. S. — The fine structure of the exocrine pancreas cells. « The exocrine pancreas. » Ciba Foundation symposium. J. and A. Churchill Ltd., London, 1962, 1-22.

SJÖSTRAND F. S., HANZON V. — Membrane strutures of cytoplasm and mitochondria in exocrine cells of mouse pancreas as revealed by high resolution electron microscopy. — *Exper. Cell Research,* 1954, *7,* 393-414.

SLAUTTERBACK D. B., FAWCETT DON W. — The development of the cnidoblast of Hydra. An electron microscopy study of cell differenciation. — *Journ. Bioph. Biochem. Cytol.,* 1959, *5,* 441-452.

STÖCKER E., MAURER W., ALTMANN H. W. — Autoradiographische Untersuchungen mit H_3-Cystidin über die RNS-Synthese in Nukleolus und Kern und die Migration der RNS zum Cytoplasma während des Funktionsformwechsels im exokriner Pankreas. — *Naturwissenschaften,* 1961, *48,* 582-583.

STONE G. R. — Pancreas and parathyroid. Parathyroid adenoma in association with pancreatic calcification. — *Journ. Kansas Med. Soc.,* 1962, *63,* 519-521.

THÉRET C. — Cytologie insulaire et insulinogénèse chez le rat après un apport exogène de lipocaïque, de vagotonine ou de glucagon. *Ann. d'Endocrinologie,* 1962, *23,* 394-402.

— Hépatostéatose toxique expérimentale ; ses rapports avec le pancréas endocrine en fonction des effets du lipocaïque et de la vagotonine. — *Ann. d'Endocrinologie,* 1962, *23,* 403-413.

WARSHAWSKY H., LEBLOND C. P., DROZ B. — Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity determination from radioautographs. — *Journ. Cell Biol.,* 1963, *16,* 1-24.

WEISBLUM B., HERMAN L., FITZGERALD P. J. — Changes in pancreatic acinar cells during protein deprivation. — *Journ. Cell Biol.,* 1962, *12,* 313-327.

ZELANDER T., EKHOLM R., EDLUND Y. — The ultrastructure of the ducts in exocrine rat pancreas. — *Journ. Ultrastructure Research,* 1962, *6,* 138.

ICONOGRAPHIE

FIGURE 1

Pancréas humain normal. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb (selon KARNOVSKI) :

On reconnaît les éléments de la cellule acineuse : le noyau (N) dont le nucléole n'est pas visible à ce niveau et dans le cytoplasme, de nombreux champs golgiens (G), des mitochondries (m) avec des granules intramitochondriaux, des corpuscules denses (cd), des vésicules mixtes (→), une inclusion lipidique (L) et surtout des grains de zymogène de tailles et de densités variables (Z) et des amas de substance prozymogène (pZ). × 21 000.

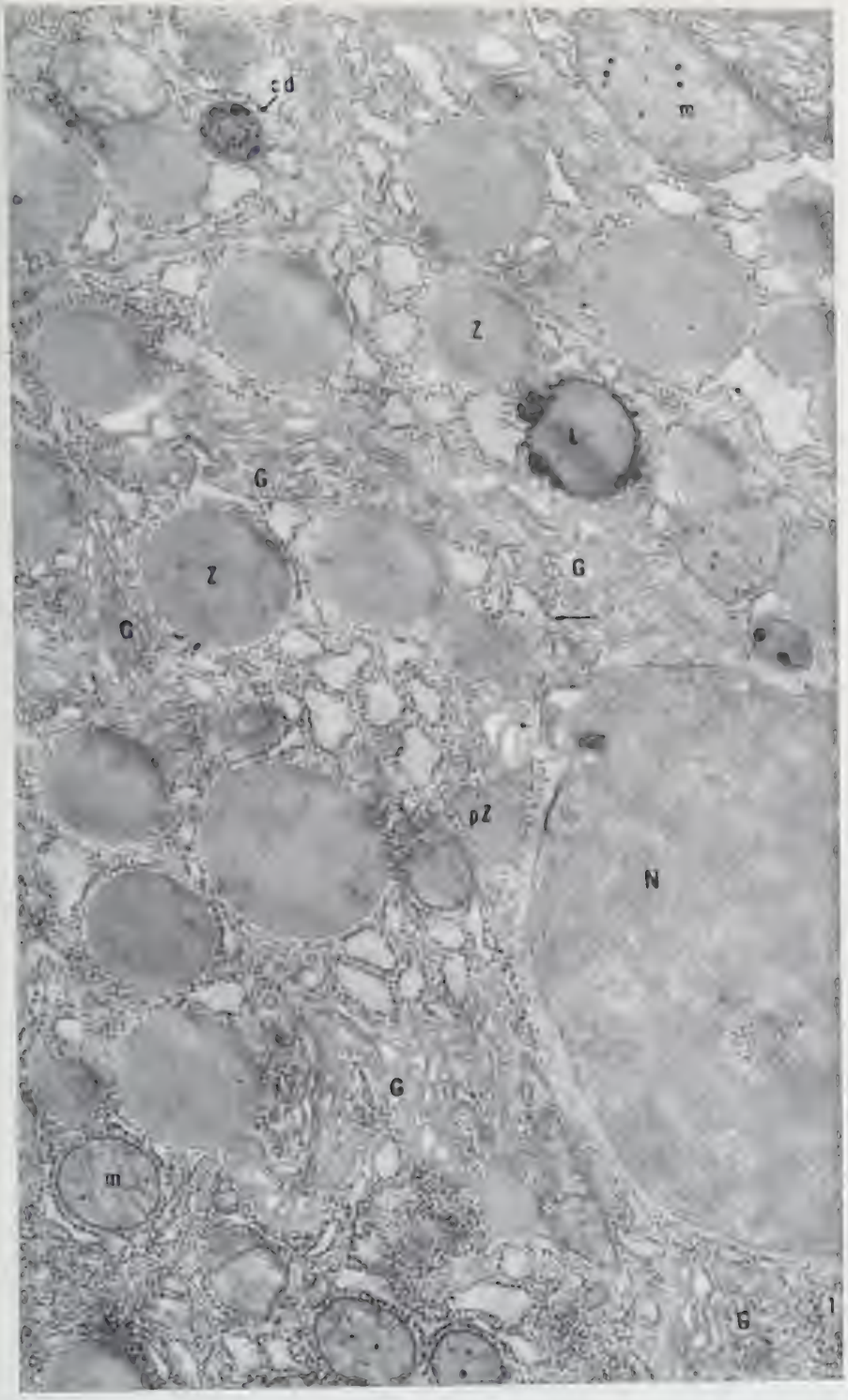

cd
m
Z
L
G
Z
G
G
pZ
N
G
m
G

FIGURE 2

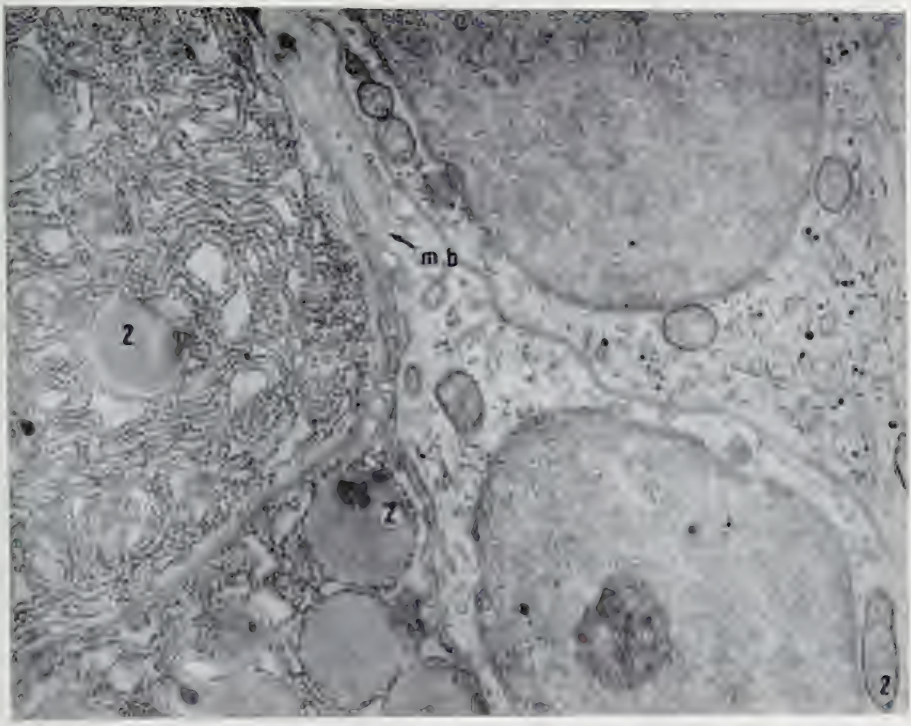
Pancréas humain normal. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb :

A droite, deux cellules canalaires ; à gauche, la base de deux cellules acineuses caractérisées par leurs grains de zymogène (Z). La membrane basale de l'acinus (mb) se réfléchit sur la membrane basale des éléments canalaires. × 18 000.

FIGURE 3

Pancréas humain normal. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb :

On observe des mitochondries (m) avec des granules intramitochondriaux (→), des grains de zymogène (Z), des citernes ergastoplasmiques (er) entourées de ribosomes, enfin les membranes plasmiques (mp) de deux cellules adjacentes. × 42 000.


m b
Z
Z
Z

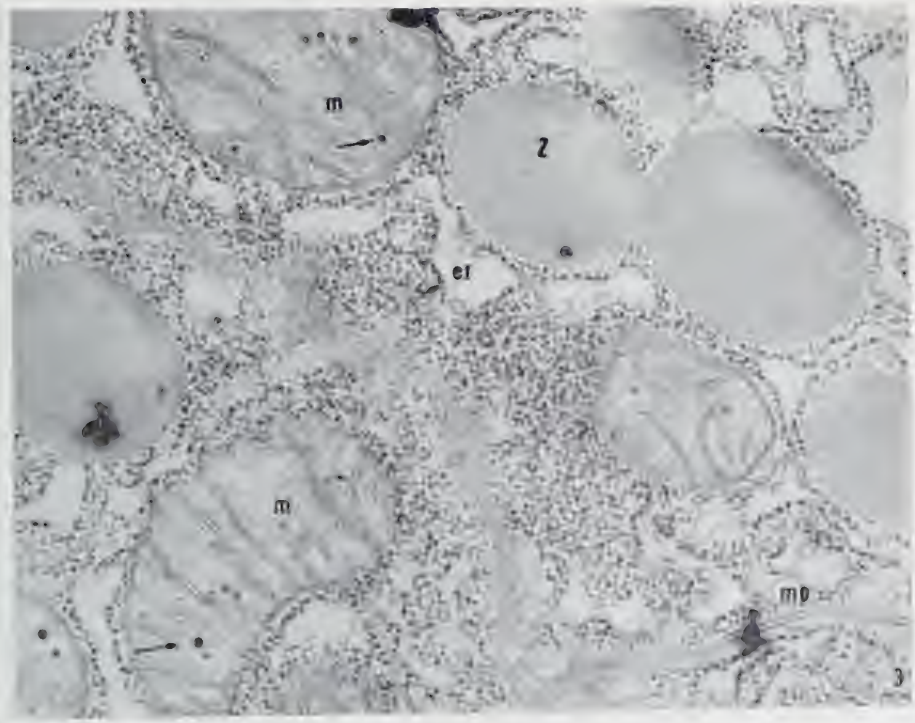

m
Z
er
m
mp
3

FIGURE 4

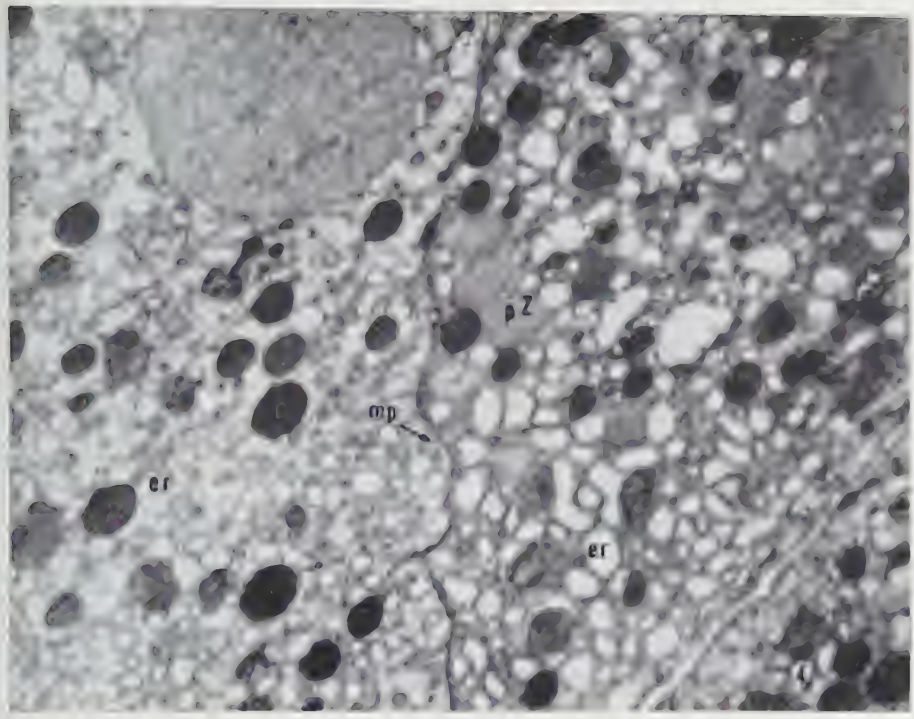
Pancréas humain normal. Inclusion dans le méthacrylate.

A gauche, cellule du type II ; à droite, cellule du type I, séparées par les membranes plasmiques (mp). Noter dans chaque cellule les différences de contraste entre l'ergastoplasme (er) et le hyaloplasme. Dans la cellule du type I, présence de substance prozymogène (pZ).
× 8 400.

FIGURE 5

Pancréas humain normal. Inclusion dans le méthacrylate.

Superposition de cellules de types différents : cellule centro-acineuse en haut, cellule du type I au milieu, cellule du type II en bas. On remarque ici aussi la différence de contraste entre l'ergastoplasme (er) et le hyaloplasme des cellules acineuses de types différents. × 7 800.


pZ
mp
er
er

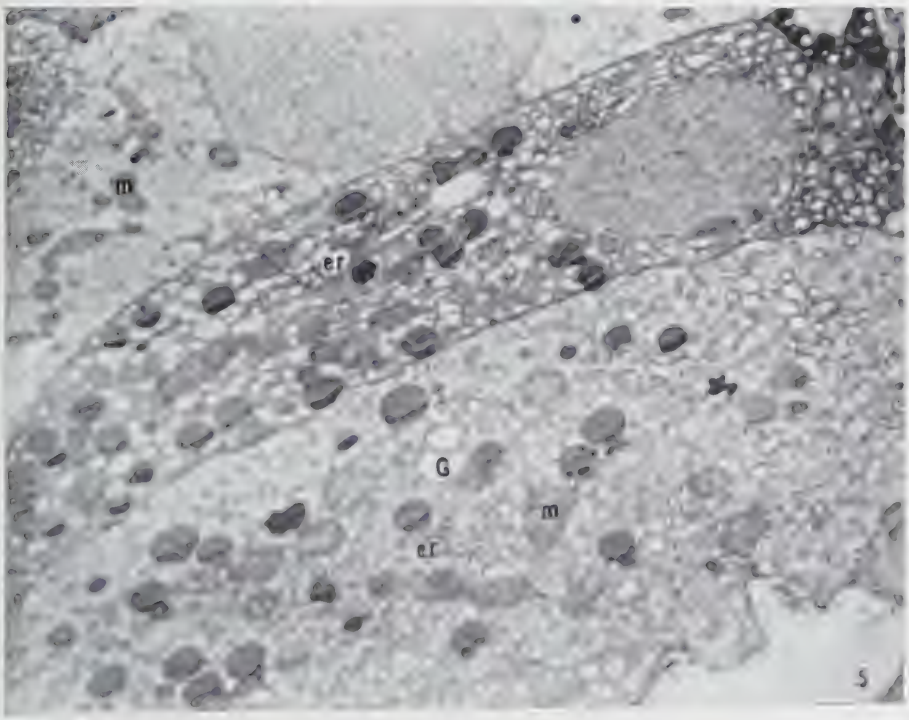

m
er
G
m
er
S

FIGURE 6

Pancréas humain normal. Inclusion dans le méthacrylate.

En haut, cellule du type III ; en bas, cellule du type II. Noter l'abondance d'un ergastoplasme (er) boursoufflé dans la cellule supérieure et, ici encore, dans chaque cellule les différences de contraste entre le hyaloplasme et l'ergastoplasme, différences variables selon le type de cellule. × 15 000.

FIGURE 7

Pancréas humain normal. Inclusion dans le méthacrylate.

Ergastoplasme (er) lamellaire, « tourbillonnant » et hypertrophique d'une cellule du type III. × 18 000.

N
er
Z
er
N
Z
6

er
7

FIGURE 8

Pancréas humain normal. Inclusion dans le méthacrylate.

Vue d'ensemble d'un acinus qui montre l'hétérogénéité des aspects cellulaires. × 15 000.

FIGURE 9

Pancréatite chronique récurrente. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

Portion de cytoplasme avec des mitochondries altérées (m), une inclusion lipidique (L). Dans l'ergastoplasme on observe des images en anneaux (→). × 36 000.

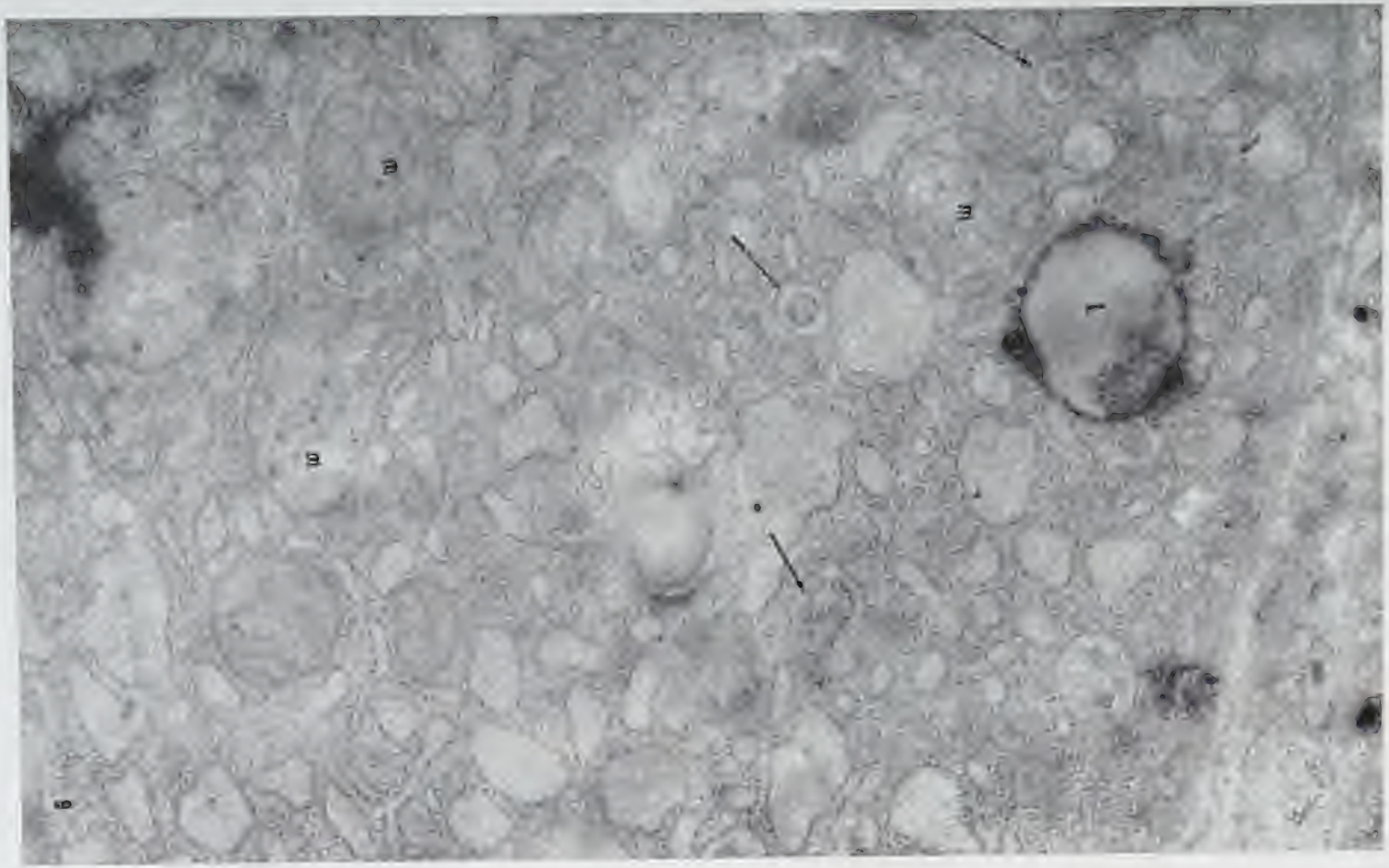


Figure 10

Pancréatite chronique récurrente. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

En bas, à gauche, le noyau (N). Dans le cytoplasme, des mitochondries (m), des grains de zymogène (Z), des amas de substance prozymogène (pZ), des inclusions lipidiques (L_1 et L_2) de natures différentes, des images en anneaux ($\rightarrow$), une vésicule composite (flèche barrée une fois). Noter la présence de citernes ergastoplasmiques dilatées, bourrées de produit de sécrétion (X) qui peut avoir une texture hétérogène (flèche barrée deux fois). $\times$ 18 000.

pZ
X
X
X
X
X
X
Lz
Z
m
N
n
10

FIGURE 11

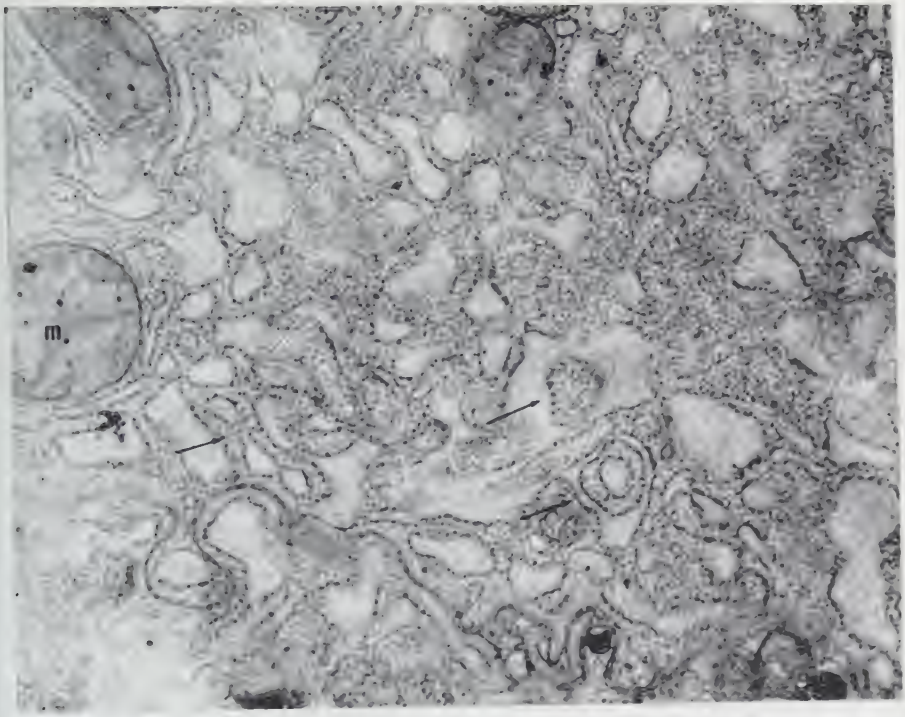
Pancréatite chronique récurrente. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

Portion de cytoplasme. Ergastoplasme dilaté présentant des images en anneaux (→). × 30 000.

FIGURE 12

Pancréatite chronique récurrente. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

Portion de cytoplasme. Inclusions lipidiques (L), imges en anneaux (→) et présence de matériel de sécrétion hétérogène au sein de citernes ergastoplasmiques dilatées (X). × 30 000.


m

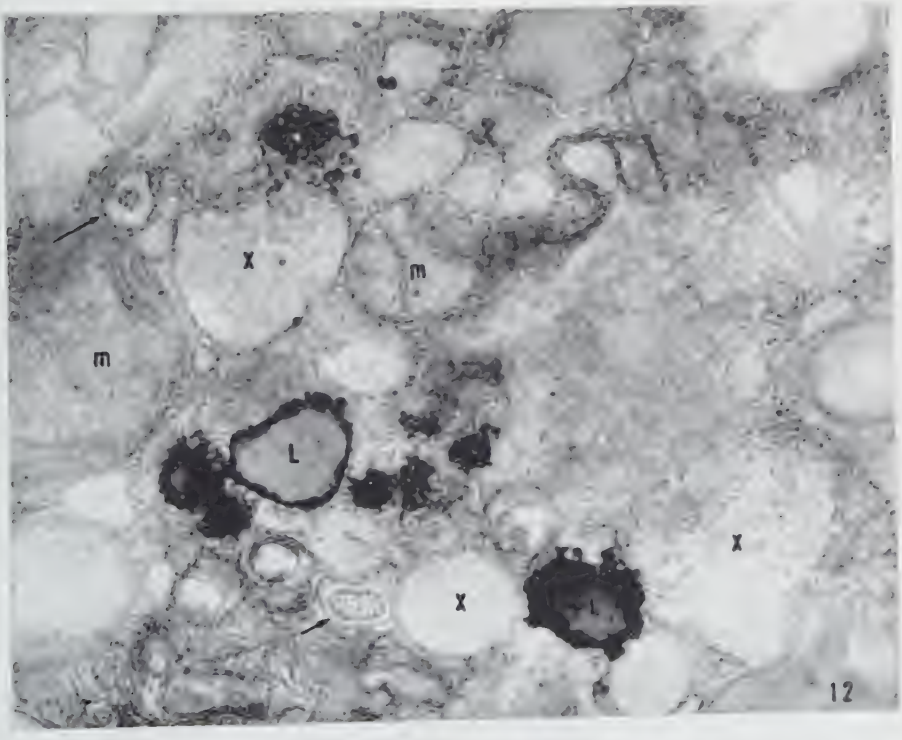

X
m
m
L
X
X
L
12

FIGURE 13

Pancréas de Cobaye. Intoxication par l'Ethionine. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

Autour du noyau (N), on observe des mitochondries (m) dont la matrice est clarifiée et les crêtes désorganisées, un ergastoplasme dilaté (er) et des images en anneaux (→). × 19 000.

er
m
m

FIGURE 14

Pancréas de Cobaye. Intoxication par l'Ethionine. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

Portion de cytoplasme. On observe des mitochondries anormales (m), une inclusion lipidique (L), un ergastoplasme dilaté (er) et des figures myéliniques (→). × 45 000.

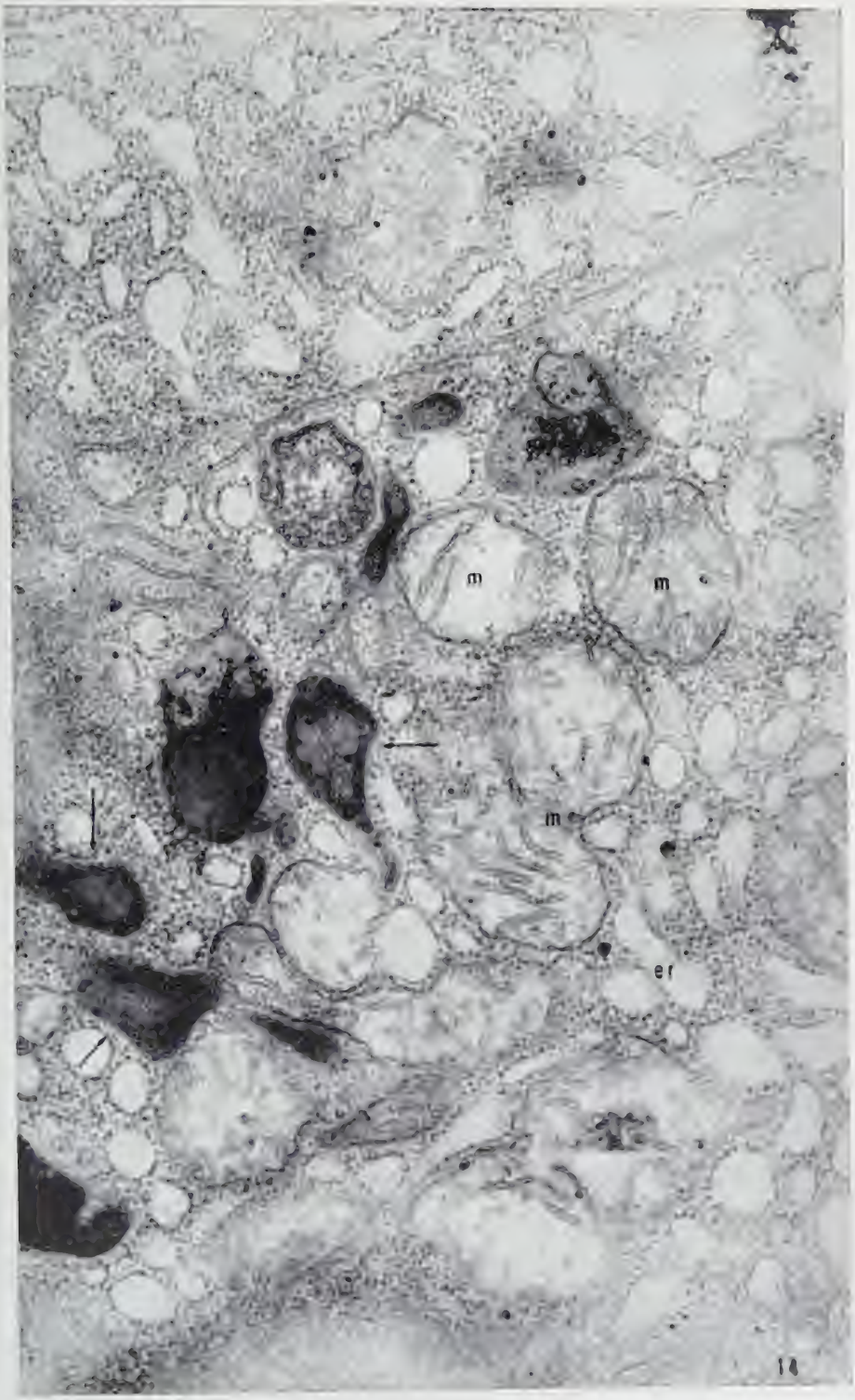

m
m
m
er
14

FIGURE 15

Pancréas de Cobaye. Intoxication par l'Ethionine. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

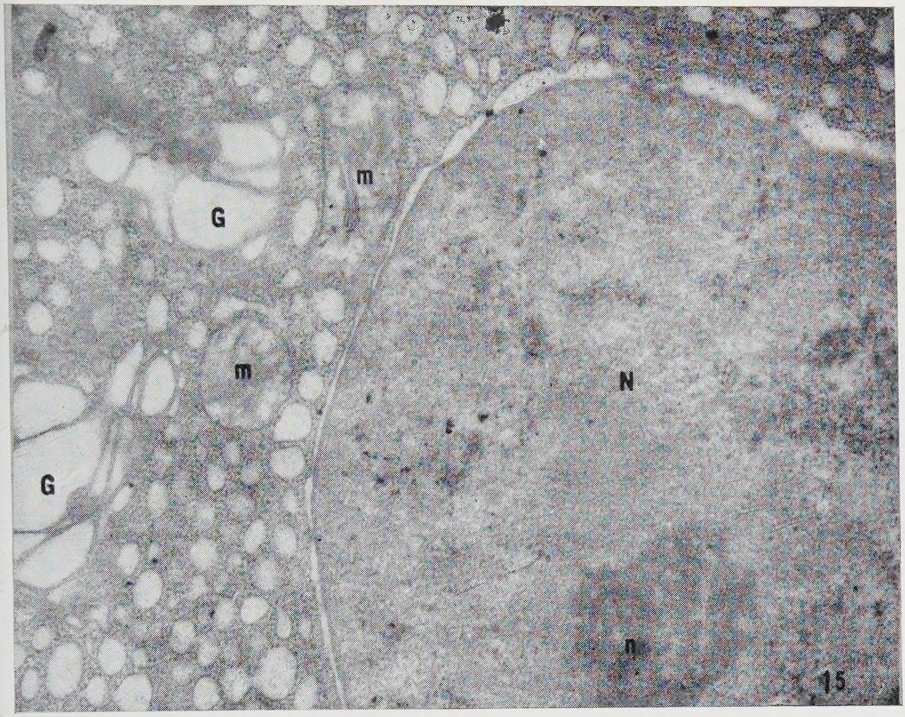
A droite, un noyau (N) avec un nucléole (n).

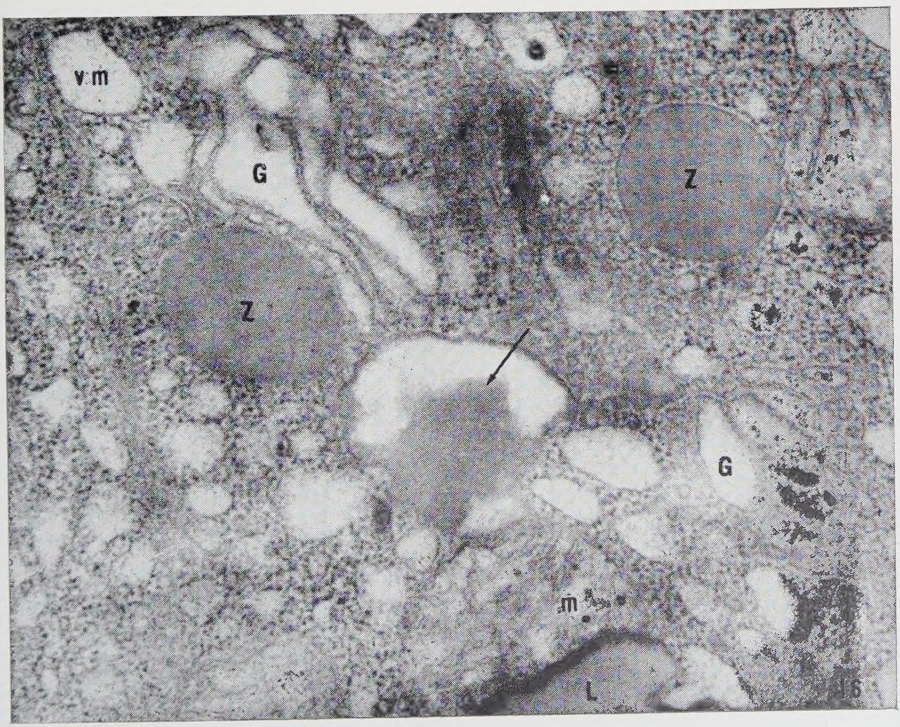
A gauche, dans le cytoplasme, des vésicules golgiennes très dilatées (G). × 18 000.

FIGURE 16

Pancréas de Cobaye. Intoxication par l'Ethionine. Inclusion dans l'Epon. Coloration au plomb.

On remarque des grains de zymogène (Z), une inclusion lipidique (L) en rapport avec une mitochondrie (m), des vésicules golgiennes (G) dilatées, une vésicule mixte (vm) et des produits de sécrétion épars dans une vacuole (→).
× 45 000.


m
G
m
N
G
n
15


v.m
G
Z
Z
G
m
L
16